

# **OCT E ÍNDICES DE INSULINORRESISTENCIA EN DIABÉTICOS TIPO 2 NO INSULINODEPENDIENTES SIN SIGNOS DE RETINOPATÍA**

**Autor: Baltasar Corró Moyá**

**Co-Director: Dr. Miguel Ángel Zapata Victorí**

**Director: Dr. José García-Arumí**

**Servicio de OFTALMOLOGÍA  
HOSPITAL VALL D'HEBRÓN**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**SEPTIEMBRE 2011**

**Departamento de Cirugía**

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

---

# **CERTIFICADO DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

José García-Arumí, Catedrático de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona,

HACE CONSTAR:

que el trabajo titulado “OCT e índices de insulinoresistencia en diabéticos tipo 2 no insulino dependientes sin signos de retinopatía” ha sido realizado bajo mi dirección por el licenciado Baltasar Corró Moyà, encontrándose en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado de Cirugía (curso 2010-2011), en la convocatoria de septiembre.

Barcelona, 5 de septiembre de 2011

---

# ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	8
2	HIPÓTESIS.....	10
3	OBJETIVOS.....	11
4	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	12
4.1	DIABETES MELLITUS Y RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	12
4.1.1	CONCEPTO .....	12
4.1.2	EPIDEMIOLOGÍA.....	13
4.2	FACTORES DE RIESGO PARA LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	15
4.2.1	FACTORES SISTÉMICOS.....	15
4.2.2	FACTORES OCULARES.....	19
4.3	CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	21
4.4	EDEMA MACULAR.....	23
4.5	SÍNDROME METABÓLICO – INSULINO RESISTENCIA.....	28
4.6	RESISTENCIA A LA INSULINA Y MÉTODOS CUANTITATIVOS PARA SU DIAGNÓSTICO .....	30
4.7	DIABETES Y NEURODEGENERACIÓN .....	34
4.7.1	CAMBIOS FUNCIONALES:.....	35
4.7.2	AUMENTO DE APOPTOSIS.....	35
4.7.3	ALTERACIONES AXONALES Y REACTIVIDAD GLIAL .....	36
4.7.4	DISMINUCIÓN DEL GROSOR RETINIANO Y DE CFNR IN VIVO .....	36

---

5	MATERIAL Y MÉTODOS.....	38
5.1	PACIENTES.....	38
5.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	38
5.3	MÉTODOS .....	39
5.3.1	REGISTRO DE DATOS TOMOGRÁFICOS.....	42
6	RESULTADOS.....	44
6.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	44
6.1.1	DISTRIBUCIÓN POR SEXO.....	44
6.1.2	DISTRIBUCIÓN POR EDAD.....	45
6.1.3	DISTRIBUCIÓN SEGÚN HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DISLIPEMIA ....	46
6.1.4	DISTRIBUCIÓN SEGÚN LA AGUDEZA VISUAL.....	47
6.1.5	DISTRIBUCIÓN SEGÚN ÍNDICES DE INSULINORESISTENCIA / HIPERINSULINEMIA.....	47
6.1.6	DISTRIBUCIÓN SEGÚN ÍNDICES DE INSULINORESISTENCIA / HOMA.....	48
6.1.7	DISTRIBUCIÓN SEGÚN ÍNDICE DE INSULINORESISTENCIA / ÍNDICE Mc AULEY .....	49
6.2	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	50
6.2.1	ESTUDIO DE VARIABLES SEGÚN INSULINORRESISTENCIA POR HIPERINSULINEMIA.....	50
6.2.1.1	HIPERINSULINEMIA Y EDAD .....	52
6.2.1.2	HIPERINSULINEMIA Y GROSOR DE CFNR.....	52

6.2.1.3	HIPERINSULINEMIA Y GROSOR MACULAR .....	52
6.2.1.4	HIPERINSULINEMIA Y OTROS PARÁMETROS ANALÍTICOS .....	52
6.2.2	ESTUDIO DE VARIABLES SEGÚN INSULINORRESISTENCIA POR HOMA.....	53
6.2.2.1	HOMA Y EDAD.....	55
6.2.2.2	HOMA Y GROSOR DE CFNR.....	55
6.2.2.3	HOMA Y GROSOR MACULAR.....	55
6.2.2.4	HOMA Y OTROS PARÁMETROS ANALÍTICOS.....	55
6.2.3	ESTUDIO DE VARIABLES SEGÚN INSULINORRESISTENCIA POR ÍNDICE DE Mc AULEY .....	56
6.2.3.1	ÍNDICE DE Mc AULEY Y EDAD.....	58
6.2.3.2	ÍNDICE DE McAULEY Y GROSOR DE CFNR.....	58
6.2.3.3	ÍNDICE DE McAULEY Y GROSOR MACULAR .....	58
6.2.3.4	ÍNDICE DE McAULEY Y OTROS PARÁMETROS ANALÍTICOS .....	58
6.2.4	ESTUDIO DE CORRELACIÓN .....	59
6.2.4.1	ÍNDICES DE INSULINORRESISTENCIA.....	59
6.2.4.1.1	CORRELACIONES CON INSULINEMIA.....	61
6.2.4.1.2	CORRELACIONES CON ÍNDICE DE HOMA.....	62
6.2.4.1.3	CORRELACIONES CON ÍNDICE DE MC AULEY .....	63
6.2.4.2	GROSOR MACULAR CENTRAL Y GROSOR DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA (CFNR) .....	64
6.2.4.2.1	CORRELACIONES CON GROSOR MACULAR CENTRAL .....	69

6.2.4.2.2	CORRELACIONES CON GROSOR DE CFNR MEDIO.....	70
6.2.4.2.3	CORRELACIONES CON GROSOR DE CFNR POR CUADRANTES.....	71
7	DISCUSIÓN .....	73
7.1	DISCUSIÓN SOBRE SELECCIÓN DE CASOS .....	73
7.2	INSULINORRESISTENCIA Y GROSOR DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA PERIPAPILAR (CFNR) .....	76
7.2.1	HIPERINSULINEMIA Y CFNR .....	76
7.2.2	HOMA Y CFNR.....	78
7.2.3	Mc AULEY Y CFNR.....	79
7.3	INSULINORRESISTENCIA Y GROSOR MACULAR CENTRAL.....	80
7.3.1	HIPERINSULINEMIA Y GROSOR MACULAR.....	80
7.3.2	HOMA Y GROSOR MACULAR.....	80
7.3.3	Mc AULEY Y GROSOR MACULAR.....	81
7.4	HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS Y OTROS PARÁMETROS.....	82
7.4.1	CORRELACIONES CON GROSOR MACULAR.....	82
7.4.2	CORRELACIONES CON GROSOR MEDIO TOTAL DE CFNR.....	83
7.4.3	CORRELACIONES CON GROSOR DE CFNR POR CUADRANTES.....	84
7.5	INSULINORRESISTENCIA Y OTROS PARÁMETROS .....	85
7.5.1	HIPERINSULINEMIA Y OTROS PARÁMETROS.....	85
7.5.2	HOMA Y OTROS PARÁMETROS .....	87
7.5.3	Mc AULEY Y OTROS PARÁMETROS.....	88

---

8	CONCLUSIONES .....	89
8.1	INSULINORRESISTENCIA Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA.....	89
8.2	INSULINORRESISTENCIA Y GROSOR MACULAR: .....	90
8.3	PARÁMETROS ANALÍTICOS Y GROSOR MACULAR Y DE CFNR: .....	90
8.4	PARÁMETROS ANALÍTICOS E INSULINORRESISTENCIA.....	91
9	BIBLIOGRAFÍA.....	92
10	GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	99

---

# 1 INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es la enfermedad endocrino-metabólica más frecuente y extendida en todo el mundo y la retinopatía diabética es una de sus complicaciones microvasculares y neurodegenerativas crónicas. En los países industrializados, la retinopatía diabética se ha convertido en la principal causa disminución de agudeza visual y ceguera en adultos entre los 25 y 74 años de edad. Esta retinopatía actualmente está definida por fenómenos microvasculares, pero hay indicios que apuntan a un daño neurodegenerativo previo a dichas alteraciones vasculares.

La resistencia a la insulina se ha relacionado con alteraciones del metabolismo glucídico, metabolismo lipídico e hipertensión arterial. Se han desarrollado índices indirectos para su cuantificación que han ido ganando protagonismo por la facilidad de su obtención y su capacidad de predecir riesgos vinculados a la diabetes, HTA, dislipemia y las enfermedades cardiovasculares, tanto en pacientes prediabéticos como diabéticos.

Diversos estudios han demostrado una disminución del grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y del grosor macular en pacientes diabéticos sin signos de retinopatía diabética basada en manifestaciones de alteraciones microvasculares retinianas, según la clasificación vigente (2). Esta disminución podría significar una neurodegeneración que puede ser objetivada en pacientes in vivo.

La tomografía de coherencia óptica es una herramienta de gran valor para cuantificar clínicamente in vivo el grosor retiniano y de la capa de fibras nerviosas de la retina. Su uso para el estudio del grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) peripapilares fue diseñado para el estudio de patología glaucomatosa, pero su utilización



---

se ha extendido para el estudio de diferentes patologías con afectación nerviosa axonal de las células ganglionares, como enfermedades del nervio óptico como neuritis ópticas o incluso para enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central como el Alzheimer (1).

---

## 2 HIPÓTESIS

El estudio de la relación entre los hallazgos mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) tanto de grosor macular como de capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en relación a los índices analíticos y de insulinoresistencia en una población de diabéticos tipo 2 no insulino dependientes y sin signos clínicos de retinopatía diabética ni edema macular, es el objetivo del presente trabajo en una población de nuestro medio.

Nuestra hipótesis consiste en establecer una posible relación entre los índices de insulinoresistencia y daños neurodegenerativos reflejados por disminución de grosor macular o de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes sin retinopatía diabética de origen vascular, pudiendo ser una primera manifestación en la retina del desequilibrio metabólico y estado proinflamatorio producido por esta enfermedad endocrinológica y el estado de insulinoresistencia, precediendo a las manifestaciones derivadas de alteraciones vasculares.

---

### 3 OBJETIVOS

- 1- Valorar la relación entre el grosor de capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR o RNFL) peripapilar medido mediante tomografía de coherencia óptica (TCO o OCT) e índices indirectos de insulinoresistencia en pacientes diabéticos tipo 2 no insulino dependientes sin retinopatía aparente.
- 2- Valorar la relación entre el grosor macular central medido mediante tomografía de coherencia óptica (TCO o OCT) e índices indirectos de insulinoresistencia en pacientes diabéticos tipo 2 no insulino dependientes sin retinopatía aparente.
- 3- Valorar la relación entre los distintos parámetros analíticos y el grosor macular central y de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar.
- 4- Valorar la relación entre los índices de insulinoresistencia y otros parámetros analíticos.

---

## 4 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 DIABETES MELLITUS Y RETINOPATÍA DIABÉTICA

#### 4.1.1 CONCEPTO

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica sistémica, ocasionada por un déficit en la secreción de insulina (diabetes tipo 1) o por un defecto en la captación celular de la glucosa (diabetes tipo 2). En ambos casos se produce un trastorno en el metabolismo glucídico a través de la membrana celular con aumento de la concentración de glucosa en sangre (hiperglucemia) y en los tejidos intersticiales y disminución de la actividad metabólica intracelular.

En función de los procesos patogénicos involucrados en el desarrollo de la diabetes se distinguen dos tipos de diabetes:

1.- DM tipo 1, Diabetes insulino dependiente, DMID, o Diabetes juvenil. La causa es la deficiencia absoluta en la secreción de insulina, por destrucción autoinmune o idiopática de las células beta pancreáticas. Su diagnóstico generalmente se realiza antes de los 30 años.

2.- DM tipo 2, Diabetes no insulino dependiente, DMNID, o Diabetes del adulto. Más prevalente. La causa es una resistencia a la acción de la insulina, generalmente asociada a la obesidad y sedentarismo, y una inadecuada respuesta secretora de la misma. Su diagnóstico generalmente se realiza después de los 30 años.

La diabetes mellitus es la más frecuente de las enfermedades metabólicas. Cursa con una marcada variedad de trastornos metabólicos en hidratos de carbono, proteínas, lípidos e iones inorgánicos. La importancia de la enfermedad radica en su capacidad para producir alteraciones metabólicas agudas (cetoacidosis diabética, coma hiperglucémico

---

hiperosmolar no cetósico) y complicaciones vasculares tardías importantes ya sea en forma de microangiopatía por aterosclerosis (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro vascular, enfermedad vascular periférica) o de microangiopatía (retinopatía, nefropatía, neuropatía) (3).

#### **4.1.2 EPIDEMIOLOGÍA**

La diabetes mellitus es una de las enfermedades sistémicas más frecuentes y extendidas en todo el mundo. La prevalencia de la diabetes mellitus en la población general oscila entre el 6% y el 10%. Un 90-95% son diabéticos tipo 2. La prevalencia aumenta con la edad (6-7% en personas entre los 45-64 años y un 10-12% en mayores de 65 años) y es distinta según los países y según la raza y grupos étnicos. En EEUU, la prevalencia de la DMNID es mayor en determinados grupos étnicos minoritarios, como en los africanos, mejicanos y japoneses afincados en América (4).

La prevalencia de la diabetes mellitus ha ido en aumento en los últimos años, debido principalmente al aumento de esperanza de vida en la población general, a la disminución de la mortalidad precoz en los pacientes diabéticos y a la dificultad en la prevención de la aparición de la enfermedad. También han influido los cambios en el nivel y en el estilo de vida que son propios de las sociedades industrializadas como: la obesidad, el sedentarismo y la dieta alimenticia. La obesidad se relaciona estrechamente con la diabetes mellitus tipo 2, así, el 80% de los diabéticos de este tipo son obesos y se ha observado que por cada Kg de peso ganado el riesgo de padecer diabetes aumenta (5).

---

La Organización Mundial de la Salud estima que actualmente existen en el mundo más de 125 millones de personas con diabetes mellitus, cifra que va creciendo con rapidez. Se espera un aumento del 40% en los países industrializados, y del 170% en los países subdesarrollados, para el año 2025, alcanzando así los 300 millones de afectados (6).

Las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus necesitan entre 5 y 10 años de hiperglucemia mantenida para desarrollarse. El aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus, junto con el aumento de la esperanza de vida en estos pacientes, ha provocado que aumente también la prevalencia de la retinopatía diabética. Se sabe que con el discurrir de los años casi todos los pacientes con diabetes desarrollarán algún grado de retinopatía. Aproximadamente el 98% de las personas con diabetes tipo 1, el 80% de los diabéticos tipo 2 insulino dependientes y el 50% de los no insulino dependientes desarrollarán una retinopatía en los primeros 20 años después del diagnóstico de la diabetes. Además, después de 20 años, aproximadamente un 50% de los individuos con diabetes tipo 1 presentarán una retinopatía diabética proliferativa en comparación con menos de un 10% de los individuos con una diabetes tipo 2 (7,8).

La prevalencia de la retinopatía diabética es tal, que constituye en la actualidad la principal causa de deficiencia visual y ceguera en individuos en edad laboral (adultos de 25 a 74 años de edad) en los países industrializados (7). Si bien, no todos los pacientes con retinopatía diabética van a desarrollar una pérdida visual severa. El pronóstico visual de estos pacientes lo marcará la presencia de retinopatía diabética proliferativa y edema macular. Así, después de 15 años de diabetes aproximadamente un 10% de los individuos serán ciegos, y un 10% desarrollarán una pérdida visual severa. Es conocido desde hace tiempo que el riesgo de ceguera en los diabéticos es unas 25 veces superior al resto de la población (9).

---

## 4.2 FACTORES DE RIESGO PARA LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

### 4.2.1 FACTORES SISTÉMICOS

El tiempo de evolución de la enfermedad y tipo de diabetes es el factor más claramente relacionado con la prevalencia y severidad de la retinopatía diabética en todos los estudios.

La retinopatía diabética en diabéticos tipo 1 es excepcional antes de los 3-5 años de la instauración de la diabetes. Resultados similares se obtienen para diabéticos tipo 2, aunque en estos casos es más difícil precisar el inicio de la enfermedad y por tanto su duración.

El 90% de los diabéticos con más de 20 años de evolución de la enfermedad sufren la retinopatía diabética en alguno de sus grados y si la evolución es superior a los 30 años, casi el 40% de los casos presentan retinopatía diabética proliferativa (7).

En los diabéticos juveniles, la prevalencia de la retinopatía diabética es de un 2% en aquellos con menos de 2 años de evolución de la diabetes y del 98% en aquellos con 15 o más años de evolución (7,10).

En la diabetes del adulto, la prevalencia de la retinopatía diabética (tabla 1) es de un 23-20% en aquellos con menos de 2 años de evolución de la diabetes, es por tanto similar se traten o no con insulina pero mucho más alta que en los diabéticos juveniles. A los 15 años o más la prevalencia de la retinopatía diabética es mucho mayor en los diabéticos adultos insulino dependientes (80-85%) que en no insulino dependientes (55-58%) y mucho menor que en los diabéticos juveniles (3).

TIPO DM	MENOS DE 2 AÑOS	15 O MÁS AÑOS
TIPO 1	2%	98%
TIPO 2		
Con Insulina	23%	85%
Sin Insulina	20%	58%

Tabla 1. Prevalencia de la retinopatía diabética según el tiempo de evolución de la diabetes.

En cuanto a la prevalencia de las dos entidades responsables del pronóstico visual de los pacientes con retinopatía diabética, la retinopatía diabética proliferativa y el edema macular, decir que la prevalencia de la retinopatía diabética proliferativa es de un 50% en pacientes diabéticos tipo 1 de 20 años de evolución. Esta prevalencia es mucho menor en diabéticos tipo 2 de similar duración (10-15% en diabetes del adulto en tratamiento con insulina y 5% en diabetes del adulto sin insulina) (3,8). La prevalencia del edema macular es sin embargo mayor en diabéticos tipo 2, sobre todo en aquellos que requieren insulina para su control. El edema macular en los diabéticos tipo 1 es raro que aparezca antes de los 8 años de evolución de la diabetes. Sin embargo, en diabéticos tipo 2, el 5% de los diabéticos adultos en tratamiento con insulina pueden presentar ya edema macular al diagnóstico de la enfermedad (11).

**Control metabólico.** La retinopatía diabética se produce como consecuencia de la hiperglicemia prolongada, por tanto la incidencia y severidad de dicha enfermedad ocular



---

aumenta con un mal control de la glucemia y por el contrario, se reduce con un control estricto de la misma. Se ha mostrado una clara asociación entre la hiperglucemia crónica y la presencia y progresión de la retinopatía diabética en ambos tipos de diabetes. En diabéticos juveniles, el tratamiento optimizado con insulina retrasa la aparición y progresión de la retinopatía, nefropatía y neuropatía (12).

El riesgo de progresión de la retinopatía diabética a formas severas aumenta de manera exponencial a la concentración de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (parámetro que se estima adecuado cuando sus cifras son inferiores al 7%) (13).

Las dos entidades clínicas que amenazan la visión en los pacientes con retinopatía diabética (edema macular y estadio proliferativo), se desarrollarán tanto en diabéticos tipo 1 como en diabéticos tipo 2 con el tiempo de evolución de la enfermedad, incluso manteniendo un excelente control de la glucemia (12). Si bien, la incidencia de las mismas es menor en aquellos pacientes diabéticos, tipo 1 y tipo 2, que siguen un tratamiento intensivo con insulina y por tanto un control glucémico adecuado ( $HbA1c < 7\%$ ).

La incidencia aproximada de la retinopatía diabética proliferativa y edema macular a los 10 años de evolución de la diabetes tipo 1 y 2, dependiendo del tratamiento utilizado y por tanto del control metabólico, se presenta en la tabla 2. Se observa que la incidencia de estas patologías es mayor en aquellos pacientes diabéticos, tipo 1 y tipo 2, que no llevan un tratamiento optimizado con insulina. Un control estricto de la glucemia es fundamental para disminuir la incidencia de cualquier tipo de retinopatía, la progresión a retinopatía diabética proliferativa o la aparición de edema macular.

<b>TIPO DM Y TRATAMIENTO</b>	<b>INCIDENCIA A LOS 10a DE RETINOPATÍA %</b>	<b>INCIDENCIA A LOS 10a DE RDP<sup>1</sup> %</b>	<b>INCIDENCIA A LOS 10a de EM<sup>1</sup></b>
<b>DM tipo 1 (Terapia convencional)</b>	90	24	27
<b>DM tipo 1 (Terapia intensificada)</b>	70	8	15
<b>DM tipo 2 (Terapia convencional)</b>	80	25 (ID) 10 (NID)	25 (ID) 14 (NID)
<b>DM tipo 2 (Terapia optimizada)</b>	50	12,5 (ID) 5 (NID)	12,5 (ID) 7 (NID)

Tabla 2. Incidencia a los 10 años de retinopatía, retinopatía diabética proliferativa y edema macular. Adaptado de los resultados de DCCT, WESDR y ETDRS. 2002.

El tipo de diabetes, su duración y el control metabólico, son los factores sistémicos más importantes en cuanto a la influencia, claramente demostrada, que ejercen en el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética. Si bien, otros muchos factores parecen influir en la evolución de la retinopatía diabética:

- El control optimizado de la presión arterial reduce el riesgo de aparición de retinopatía diabética y enlentece su progresión.
- Los lípidos plasmáticos elevados se asocian con una mayor frecuencia de exudados duros a nivel macular y con la pérdida visual moderada, por lo que el

---

control de los mismos es beneficioso en tanto que puede ayudar a preservar la visión.

- La existencia de microalbuminuria (nefropatía) y un hematocrito bajo (anemia) son también factores de riesgo en la progresión de la retinopatía diabética.
- Últimamente se investigan posibles factores sistémicos como la apolipoproteína (A-I y H), la leptina y el hepatocyte growth factor presentes en el vítreo de pacientes con retinopatía diabética que puedan tener un papel en el desarrollo de la misma (14,15).

#### 4.2.2 FACTORES OCULARES

Se cree que puede existir una relación entre la retinopatía diabética y el glaucoma y la miopía (6).

**Glaucoma.** La asociación entre diabetes y glaucoma es controvertida. Se ha postulado que el glaucoma protege de la retinopatía diabética y que la diabetes es un factor de riesgo para el glaucoma.

Tanto la prevalencia como la severidad de las lesiones retinianas parecen estar reducidas en el glaucoma. Si bien no existen estudios epidemiológicos al respecto, la observación clínica parece indicar que esto es así. Se desconoce la causa, tal vez se deba a la disminución del consumo de oxígeno como consecuencia de la degeneración de las células ganglionares. Esta protección se observa en pacientes con glaucoma y no en pacientes que solamente sufren hipertensión ocular, en los que no hay ni afectación del campo visual, ni afectación de las células ganglionares de la retina.

---

La frecuencia del glaucoma es mayor en pacientes diabéticos y aumenta con la duración de la diabetes. No se conoce la causa, pero podría relacionarse con la disminución del flujo de salida del humor acuoso por los cambios que la diabetes induce en el trabeculum.

**Miopía.** Algunos estudios han demostrado que la miopía tiene un efecto protector para la retinopatía diabética, especialmente para la forma proliferativa (16). Este efecto no existe para la retinopatía diabética no proliferativa. La elongación del ojo y el adelgazamiento consecuente aumentan la difusión de oxígeno y disminuyen la tendencia a la neovascularización. Se produce una disminución del metabolismo de la retina y como resultado disminuye la producción de factores vasoproliferativos angiogénicos.

Existen **otros factores oculares** que pueden afectar la progresión de la retinopatía diabética:

- En los pacientes con cicatrices coriorretinianas en uno de los ojos, se puede encontrar una retinopatía diabética asimétrica. El ojo con cicatrices experimenta cierta protección en comparación con el otro.
- La inflamación y la cirugía de la catarata pueden acelerar la el grado de retinopatía diabética, aunque la evidencia para esta asociación es débil (6).

---

### 4.3 CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

En la actualidad la mejor clasificación para la evaluación clínica y experimental de la retinopatía diabética es la versión final de la escala de severidad del ETDRS (17) (tabla 3), si bien existe una clasificación internacional (tabla 4), más sencilla, de la retinopatía diabética, tanto de su severidad como del edema macular, y es la más utilizada a nivel de práctica clínica (18). Cada uno de los estadios de la clasificación del ETDRS se caracteriza por la aparición de unas lesiones básicas que no son específicas de la retinopatía diabética pero si lo es la distribución de las mismas y el curso natural de la enfermedad. Así, la retinopatía diabética progresa desde una RDNP leve, caracterizada por un aumento de la permeabilidad vascular, a una RDNP moderada y severa, caracterizada por la oclusión vascular y finalmente, a una RDP en la que el crecimiento de nuevos vasos anormales en la retina y parte posterior del vítreo es lo característico. El ETDRS establece de forma separada la clasificación del edema macular.

<b>A. NO RETINOPATÍA DIABÉTICA</b>
Diabetes mellitus sin lesiones oftalmoscópicas
<b>B. RETINOPATÍA DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA</b>
<u>Leve:</u> Microaneurismas con hemorragias retinianas leves, Exudados blandos, Exudados duros
<u>Moderada:</u> Lesiones más avanzadas que en la leve, pero menos que la regla 4,2,1 (severa)
<u>Severa:</u> Un criterio de la regla del 4,2,1: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Microaneurismas/Hemorragias severas en 4 cuadrantes</li> <li>- Arrosamiento venoso en al menos 2 cuadrantes</li> <li>- Anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA) moderado o extenso en al menos 1 cuadrante.</li> </ul>
<u>Muy severa:</u> Al menos dos criterios de la regla 4,2,1.
<b>C. RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA</b>
<u>Sin CAR, características de alto riesgo (RDP temprana o inicial):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neovasos extrapapilares (NVE) en cualquier extensión sin HV/HP (Hemorragia vítrea o prerretiniana).</li> <li>- Neovasos papilares (NVP) de extensión inferior a la cuarta parte del área papilar.</li> </ul>
<u>Con CAR:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NVP de extensión igual o mayor a la cuarta parte del área papilar.</li> <li>- HP/HV con VNP de cualquier extensión o con NVE igual o superior a media área papilar.</li> </ul>
<u>Avanzada o RDP severa:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragias de vítreo muy extensas (no permiten valorar neovasos)</li> <li>- DR traccional macular</li> <li>- Glaucoma neovascular</li> <li>- Ptsis bulbi</li> </ul>

Tabla 3. Modificación de la escala final de severidad del ETDRS.

En la clasificación internacional (18) se establecen 5 estadios de severidad creciente para la retinopatía diabética. Los tres primeros con bajo riesgo de pérdida de visión, mientras que en los dos últimos el riesgo de pérdida visual es elevado. Los ojos con RDNP severa tienen un riesgo elevado de progresar a RDP. El edema macular se clasifica según esté aparentemente presente o ausente.

<b>NIVEL DE SEVERIDAD PROPUESTO</b>	<b>HALLAZGOS OBSERVABLES EN FONDO DE OJO CON OFTALMOSCOPIA</b>
<b>No retinopatía diabética aparente</b>	No anormalidades en FO
<b>RDNP LEVE</b>	Sólo microaneurismas
<b>RDNP MODERADA</b>	Más que microaneurismas, pero menos que en la RDNP severa
<b>RDNP SEVERA</b>	<p>Alguno de los siguientes (regla 4:2:1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- + de 20 hemorragias intrarretinianas en 4 cuadrantes</li> <li>- Arrosariamiento venoso en 2 cuadrantes</li> <li>- IRMA en 1 C</li> </ul> <p>* Sin signos de RDP</p>
<b>RDP</b>	<p>Uno o más de los siguientes:</p> <p>Neovascularización, Hemorragia vítrea o prerretiniana.</p>

Tabla 4. Clasificación internacional de la retinopatía diabética.

#### 4.4 EDEMA MACULAR

El edema macular es la causa más frecuente de pérdida de visión entre los pacientes con retinopatía diabética. El edema macular diabético se caracteriza por la acumulación de fluido extracelular en la capa de Henle y capa nuclear interna de la retina. Varias son las hipótesis sobre los posibles mecanismos relacionados con su formación:

- 
- La rotura de la barrera hematorretiniana con la consiguiente salida de fluido desde los capilares retinianos anormales y los microaneurismas.
  - La secreción, desde la retina al vítreo, de factores que aumentan la permeabilidad vascular como el VEGF, la eritropoyetina, la interleuquina-6 o la angiotensina II, cuyas concentraciones están elevadas en el vítreo de pacientes con edema macular (19).
  - La hipoxia retiniana.
  - La existencia de adhesiones vítreo-retinianas que producirían una tracción sobre la mácula.

Los ensayos clínicos multicéntricos sobre retinopatía diabética, que han estudiado de forma más o menos directa el edema macular, establecen como factores de riesgo para el desarrollo de este edema en pacientes diabéticos los expuestos en la tabla 5: las mayores cifras de HbA1c (WESDR, DCCT), la HTA (UKPDS), los lípidos plasmáticos elevados, que se asocian a un aumento en la severidad de los exudados duros (ETDRS, WESDR), la anemia severa ( $Hct < 40\%$ ,  $Hb < 12\%$ , ETDRS), la existencia de proteinuria (WESDR) y otros, como el inicio de la pubertad o el embarazo. Factores genéticos también se han asociado al riesgo de edema macular, así el gen de la óxido nítrico sintetasa endotelial parece ser un factor de riesgo para el edema macular en diabéticos tipo 2 (20). Entre los factores de riesgo que se han visto no significativos para el desarrollo del edema macular están: el hábito tabáquico (WESDR), el uso externo de estrógenos (WESDR) y la aspirina (ETDRS).



<b>FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE EDEMA MACULAR</b>
Cifras elevadas de HbA1c (WESDR, DCCT)
HTA no tratada (UKPDS)
Cifras elevadas de lípidos plasmáticos (WESDR, ETDRS)
Anemia severa (Hct<40%, Hb<12%) (ETDRS)
Proteinuria (WESDR)
Pubertad/Embarazo

Tabla 5. Factores de riesgo implicados en el desarrollo del edema macular diabético.

<b>ESTADIO DE LA RD</b>	<b>PREVALENCIA EM</b>
RDNP Leve	3%
RDNP Mod/Severa	38%
RDP	71%

Tabla 6. Prevalencia del edema macular según el estadio de la RD

<b>TIPO DE DM</b>	<b>INCIDENCIA EM 10 AÑOS (WESDR)</b>
DM tipo 1	20'1%
DM tipo 2 ID	25'4%
DM tipo 2 NID	13'9%

Tabla 7. Incidencia del EM en función del tipo de Diabetes.

---

Desde el punto de vista de la patogenia y el tratamiento, el edema macular se divide en dos subtipos: focal y difuso.

El edema macular focal, hace referencia a áreas localizadas de engrosamiento retiniano que son el resultado de una fuga focal desde los microaneurismas y con menor frecuencia desde los IRMA. En este tipo de edema, las áreas focales de edema suelen aparecer delimitadas de la retina adyacente no edematosa, por anillos completos o parciales de exudados duros.

El edema macular difuso, es un engrosamiento de la retina más extenso producido por una pérdida generalizada desde los capilares, anormalmente permeables y con frecuencia dilatados en todo el polo posterior. Se define como un engrosamiento de la retina de dos o más áreas de disco con afectación de alguna porción de la zona avascular foveal con o sin edema macular cistoideo. En este edema la barrera hematorretiniana se afecta de forma difusa y la red capilar aparece dilatada en todo el polo posterior.

Los dos tipos de edema pueden coexistir, pero con frecuencia predomina uno de ellos.

También se han estudiado los factores de riesgo más importante en función del tipo de edema macular (focal o difuso) en diabéticos tipo 2 y se ha visto que, en el edema macular difuso, los principales factores de riesgo epidemiológicos son: la presencia de una panfotocoagulación retiniana, la HTA diastólica, la nefropatía diabética y el tratamiento con insulina. En cambio, en pacientes con edema macular focal o con retinopatía diabética pero sin edema macular, el riesgo para el desarrollo o agravamiento del edema macular aumenta cuando están presentes los siguientes factores: tratamiento con insulina, HTA diastólica y niveles elevados de HbA1c (21).

---

El término edema macular clínicamente significativo (EMCS), hace referencia al edema que afecta o amenaza el centro de la mácula y por consiguiente la visión. El ETDRS define el EMCS como la presencia de uno o más de los siguientes criterios:

- Engrosamiento de la retina localizado a menos de 500 micras del centro de la mácula.
- Exudados duros (con engrosamiento de la retina adyacente) localizado a menos de 500 micras del centro de la mácula.
- Una zona de engrosamiento de la retina mayor o igual de un área de disco, localizada a menos de un diámetro de disco del centro de la mácula.

En la clasificación internacional propuesta para la retinopatía diabética y el edema macular diabético, éste se clasifica según esté aparentemente presente o ausente. Y cuando el edema macular está presente, se divide en leve, moderado o severo, en función de la distancia a la que se encuentre el engrosamiento retiniano del centro de la mácula. No obstante, los criterios del ETDRS siguen teniendo un carácter subjetivo dada la influencia que ejerce el observador, por lo que criterios más objetivos, como los vistos con la tomografía de coherencia óptica, son los más utilizados en la actualidad (22).

---

## 4.5 SÍNDROME METABÓLICO – INSULINO RESISTENCIA

Inicialmente, el síndrome metabólico fue concebido como una frecuente asociación de factores de riesgo vinculados a la resistencia a la insulina: alteraciones del metabolismo glucídico, del metabolismo lipídico e hipertensión arterial. No fue incluido en esta inicial agrupación de factores de riesgo el componente sobrepeso/obesidad. El exceso de tejido adiposo, sobre todo el visceral, sería el responsable de la resistencia a la insulina, que produce alteraciones de los metabolismos glucídico y lipídico, hipertensión arterial y activación inflamatoria y pro trombótica. Actualmente se concibe al adipocito no como un simple reservorio energético sino como responsable de la secreción de múltiples sustancias con efectos endocrinos, paracrinós y autocrinos: leptina, adiponectina, angiotensinógeno, ácidos grasos no esterificados, factores de crecimiento insulino-símil, interleuquina 6, inhibidor del activador del plasminógeno, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , factor de crecimiento del endotelio vascular, resistina (23, 24).

Desde la primera definición de síndrome metabólico por Reaven en 1988, las diferentes asociaciones internacionales han ido modificando los criterios diagnósticos de este. Hay varias definiciones potencialmente vigentes en la actualidad, si bien, la más empleada y conveniente hoy en día se considera la de la IDF (International Diabetes Federation), reproducida en la tabla 8.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME METABÓLICO DE LA IDF

Componente necesariamente presente:

- Obesidad central, definida como circunferencia de la cintura > 94 cm (hombres) y > 80cm (mujeres).

Más dos o más de los siguientes cuatro factores (eventuales):

- Niveles de triglicéridos > 150 mg/dL, o tratamiento específico.
- Niveles de colesterol HDL: <40mg/dL en hombres o <50 mg/dL en mujeres, o tratamiento específico.
- Presión arterial elevada: sistólica >130 mmHg o diastólica >85 mmHg, o tratamiento específico por hipertensión.
- Glucemia plasmática en ayunas >100 mg/dL o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada.

Tabla 8. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico según la IDF.

La prevalencia de síndrome metabólico en la población general varía según los trabajos publicados. En el estudio Framingham en pacientes entre 22 y 81 años, la prevalencia de presión arterial >130/85 fue 48'8%; de cintura >102cm en hombres y >88cm en mujeres, 24,5%; de triglicéridos >150 mg/dL, 22,7%; de colesterol HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres, 37'1%, y, finalmente, de una alteración del metabolismo glucídico que definieron como glucemia entre 100 y 125 mg/dL (incluyendo por lo tanto a pacientes con glucemias menores que el límite usual de 110mg/dL y excluyendo a los pacientes con diabetes definida), 14'7%. En un estudio de

---

prevalencia de síndrome metabólico en la población de pacientes con diabetes tipo 2, se encontró una prevalencia de síndrome metabólico de 73'8% según criterios de la IDF.

El síndrome metabólico ha sido vinculado a otras múltiples patologías, como aumento de la presión intraocular (25), cáncer, síndrome de disnea obstructiva del sueño, enfermedad renal y disfunción eréctil. La relación entre síndrome metabólico y la predicción de enfermedad cardiovascular, cardiopatía isquémica y diabetes se muestra en la tabla 9, presentando los riesgos relativos ajustados por edad, para ambos sexos y distintos eventos, en un seguimiento a ocho años en el estudio Framingham. A mediano plazo, el mayor valor predictivo del síndrome metabólico es para la diabetes; naturalmente, a largo plazo la propia presencia de diabetes deberá tener su repercusión en la producción de enfermedad cardiovascular y cardiopatía isquémica.

	<b>Enfermedad Cardiovascular</b>	<b>Cardiopatía Isquémica</b>	<b>Diabetes</b>
<b>Hombres</b>	2,88 (1,99-4,16)	2,54 (1,62-3,98)	6,92 (4,47-10,81)
<b>Mujeres</b>	2,25 (1,31-3,88)	1,54 (0'68-3,53)	6,90 (4,34-10,94)

Tabla 9. Riesgos relativos (límites de los intervalos de confianza de 95%) del síndrome metabólico.

#### **4.6 RESISTENCIA A LA INSULINA Y MÉTODOS CUANTITATIVOS PARA SU DIAGNÓSTICO**

Los dos factores más importantes que caracterizan la diabetes mellitus tipo 2 del obeso son la resistencia a la acción insulínica periférica y la secreción anómala de insulina. Ambos factores deben considerarse como mecanismos patogénicos claves en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, dada la estrecha relación

---

fisiopatológica entre ambos, existe una marcada controversia sobre cuál es el defecto inicial.

La resistencia a la insulina es una situación patológica caracterizada por un déficit de la respuesta fisiológica en los tejidos periféricos a la acción de la insulina (se necesitan concentraciones de insulina superiores a lo normal para producir una respuesta cuantitativamente normal), conduciendo a desajustes metabólicos y hemodinámicos conocidos como síndrome metabólico. Varios componentes del síndrome metabólico (diabetes mellitus tipo 2, obesidad abdominal, dislipemia) están fisiopatológicamente relacionados con la insulinoresistencia e indican una alta probabilidad de su existencia. La resistencia insulínica se da en la mayoría de pacientes diabéticos tipo 2, y es la primera manifestación detectada en individuos prediabéticos antes de que aparezcan alteraciones en la tolerancia a la glucosa (predice el desarrollo de la enfermedad).

El creciente interés en el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina reside en su elevada prevalencia entre la población general y su fuerte asociación con una elevada tasa de mortalidad, especialmente por enfermedad coronaria, incluso en pacientes no diabéticos. La asociación entre insulinoresistencia, hiperinsulinemia y enfermedad coronaria ha sido fuertemente establecida por varios ensayos clínicos experimentales y por estudios prospectivos como el estudio Paris (26). También se ha visto un aumento de incidencia de glaucoma en pacientes con insulinoresistencia (25).

Aunque la definición clínica y los valores de referencia de la insulinoresistencia no están todavía totalmente establecidos, se han desarrollado métodos que intentan evaluar la sensibilidad periférica de la insulina in vivo.

La cuantificación de la insulinoresistencia puede realizarse con métodos como el test de supresión pancreática, la técnica del clamp hiperinsulinemico-euglucémico, y el

MMAMG (minimal model approximation of the metabolism of glucose). Son métodos complicados, invasivos, largos de realizar y con coste muy elevado; por lo que sólo se realizan en estudios con poco número de pacientes.

En los últimos años se han desarrollado varios métodos indirectos para detectar la resistencia a la insulina, sobretudo útiles para estudios clínicos y epidemiológicos. El principal interés para la detección precoz de la insulinoresistencia y el síndrome metabólico reside en su evolución a diabetes tipo 2, dislipemia, hipertensión arterial y alto riesgo de enfermedad coronaria. Se basan en medir los niveles basales de insulina plasmática en ayunas y después de una sobrecarga de glucosa.

Estos métodos se basan en lo siguiente:

- Niveles de insulina elevados. (INSULINEMIA)
- Medición de los niveles plasmáticos de insulina y glucosa en ayunas. (HOMA; Homeostasis Model Assessment).
- Modelos matemáticos: índice QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) e índice de Mc Auley.

**HOMA:**  $\text{insulina (mU/l)} \times [\text{glucosa (mmol/l)} / 22,5]$

**QUICKI:**  $1 / [\log \text{insulina (mU/l)} + \log \text{glucemia (mg/dl)}]$

**Mc Auley:**  $\exp [2,63 - 0,28 \times \ln (\text{insulina en mU/l}) - 0,3 \times \ln (\text{triglicéridos en mmol/l})]$

Figura 1. Métodos indirectos para la medición de la insulinoresistencia



---

La cuantificación de la insulinoresistencia usando la técnica MMAMG ha demostrado ser un método sensible en adultos no diabéticos. Los tres métodos indirectos (HOMA, QUICKI y Mc AULEY) han demostrado una buena correlación con los resultados obtenidos con el MMAMG.

Los valores de referencia para clasificar como insulinoresistentes o no insulinoresistentes en las diferentes pruebas difieren en la literatura. Su cálculo principalmente se basa en estudios poblacionales de gente sana, cogiendo como insulinoresistencia a partir de percentiles altos, a criterio de los investigadores. Por lo que los valores de referencia dependerán de los métodos de cada estudio y de la población estudiada.

En otros estudios prospectivos como el Paris Study, se basaron en la aparición de mayor riesgo para eventos cardiovasculares o aparición de diabetes. En el estudio prospectivo Paris, se observó que con unos niveles de insulina basales  $\geq$  a 16 mU/l en ayunas o 62mU/l tras una sobrecarga oral de glucosa, a 10 años se multiplicaba el riesgo de eventos cardiovasculares por 1,6 (26,27). Por lo que en el presente estudio consideraremos hiperinsulinemia a una insulinemia en ayunas mayor o igual a 16 mU/l.

Respecto al índice de HOMA, en nuestro estudio definiremos insulinoresistencia valores iguales o mayores a 3,8, como también lo fue en el estudio Paris (26,27).

El que ha demostrado la mejor sensibilidad y especificidad diagnóstica es el índice Mc Auley (definiendo insulinoresistencia un índice menor o igual a 6,3) y la propia presencia del síndrome metabólico (28, 29).

---

## 4.7 DIABETES Y NEURODEGENERACIÓN

A pesar de que las principales manifestaciones clínicas, causas de disminución de visión claramente identificadas desde hace tiempo, y los tratamientos actuales de la retinopatía diabética están relacionados con alteraciones microvasculares, como aumento de permeabilidad, edema y proliferación endotelial, se ha observado en los últimos años que también se produce una pérdida de células de la retina neurosensorial.

Las dos principales hipótesis sobre esta neurodegeneración son (30):

- a) Alteración de la barrera hematorretiniana, manifestándose con aumento de permeabilidad vascular, causante de fallos en el control en la composición del fluido extracelular y edema, conduciendo a edema y muerte celular.
- b) Efecto directo de la diabetes sobre el metabolismo de la retina neural, conduciendo a la apoptosis neural y a la alteración de la barrera retiniana.
- c) Hipoxia de la retina neurosensorial

Este sufrimiento neuronal produciría un aumento en la producción de VEGF que inicialmente tendría un papel neuroprotector, pero paradójicamente, causará efectos nocivos por el aumento de permeabilidad vascular y la neovascularización.

La pérdida de estas células neurales probablemente es irreversible, por lo que el conocimiento de su fisiopatología para dirigir posibles tratamientos resulta un objetivo reciente e interesante.

Estas alteraciones neurodegenerativas parecen preceder a las alteraciones vasculares, como muestran las diferentes evidencias manifiestas previamente a la

---

aparición de las alteraciones microvasculares típicas de la enfermedad. A continuación las numeramos:

#### **4.7.1 CAMBIOS FUNCIONALES:**

- a. Alteraciones en la sensibilidad al contraste, con mayor reducción a mayor tiempo de evolución.

Se ha objetivado en diabéticos tipo 1, tipo 2 e incluso en un grupo de obesos dislipémicos e insulínresistentes sin diabetes (31).

- b. Cambios electrorretinográficos.

- Reducción de amplitud y aumento de latencia de potenciales oscilatorios (32).
- Alteraciones en ERG flash, flicker y patrón (33).
- Alteraciones en ERG multifocal (34)

#### **4.7.2 AUMENTO DE APOPTOSIS**

Previamente a las manifestaciones de las alteraciones microvasculares, tanto en modelos animales como en ojos humanos post-mortem, se ha evidenciado mayor adelgazamiento de las capas de la retina y mayor cantidad de apoptosis de células neurales tales como células ganglionares, fotorreceptores, amacrinas, horizontales y células de Müller respecto a controles (35,36).

---

#### 4.7.3 ALTERACIONES AXONALES Y REACTIVIDAD GLIAL

Se han descrito alteraciones a nivel axonal, con disminución en el transporte axonal retrógrado y disminución del número de los mismos axones y células ganglionares, posiblemente secundario al aumento de glutamato entre otros factores (45).

Este exceso de glutamato y factores de estrés metabólico e hipoxia, también producen reactividad de las células gliales y neuroinflamación con liberación de factores, como el GFAP por parte de las células células de Müller cuando en situaciones normales éstas no lo liberan, sino que lo hacen los atrociitos. (37)

#### 4.7.4 DISMINUCIÓN DEL GROSOR RETINIANO Y DE CFNR IN VIVO

Diferentes estudios in vivo en pacientes diabéticos sin signos de retinopatía, han constatado alteraciones en la CFNR peripapilar. Ya con oftalmoscopia directa se objetivaron muescas en la CFNR como las observadas en la neuropatía glaucomatosa en pacientes diabéticos sin signos de retinopatía ni hipertensión ocular (38). Más tarde, se observó la disminución en el grosor de la CFNR con el uso de técnicas más reproducibles, objetivas y cuantificables como la polarimetría por láser de barrido (39), GDX (40) y, la más popular y con más publicaciones, la OCT (41).

Las alteraciones descritas en las diferentes publicaciones coinciden en la mayor y más incipiente afectación del sector superior, seguido del inferior y posteriormente del resto. No se han encontrado marcadores sistémicos para dicha disminución pero sí se han correlacionado con el tiempo de evolución de la diabetes (41).

Respecto a la afectación macular, en estudios realizados mediante OCT más recientes a los de CFNR, se ha descrito disminución del grosor retiniano macular. Esta

---

disminución se ha visto relacionada con el tiempo de evolución de la diabetes, pero siempre previo a la aparición de edema o retinopatía moderada, momento en que posiblemente por aumento de permeabilidad vascular aparece un engrosamiento de la misma. Tampoco se ha encontrado ningún marcador de riesgo para la misma (41, 42).

En una publicación se midió mediante OCT el grosor de la capa de los fotorreceptores, de forma aislada, asociando los resultados con microperimetría. Dicha capa se encontró adelgazada respecto a los controles, además de una disminución de la sensibilidad macular, reforzando la teoría de neurodegeneración (43).

En otro artículo más reciente se estudió el grosor de CFNR perimacular, hallando una disminución del mismo sólo en el cuadrante superior, pero siendo este hallazgo más precoz que la aparición de las alteraciones a nivel de la CFNR peripapilar en la evolución de la diabetes (44).

---

## 5 MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1 PACIENTES

Hemos realizado un estudio analítico observacional transversal en base a pacientes visitados en el Servicio de Oftalmología del Hospital General Vall d'Hebron de Barcelona y en el Centro de Atención Primaria de Horta (Barcelona).

### 5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron pacientes diabéticos tipo 2 no insulíndependientes en tratamiento con antidiabéticos orales de más de 5 años de evolución y sin signos clínicos de edema macular ni retinopatía diabética según las clasificaciones vigentes, que acudieron a consulta oftalmológica CAP Horta.

A aquellos pacientes que aceptaron formar parte del estudio y formalizaron el consentimiento informado se les realizó anamnesis, una exploración oftalmológica completa (Agudeza Visual, exploración con lámpara de hendidura y funduscopía), realización de OCT macular y de capa de fibras nerviosas de la retina y una analítica con los parámetros a estudiar.

Se excluyeron aquellos ojos de pacientes con:

- Tratamiento con insulina.
- Antecedentes de enfermedades sistémicas tales como neoplasias, enfermedades reumatológicas, insuficiencia hepática o renal.
- Antecedentes de enfermedades neurodegenerativas.
- Antecedentes de otra patología retiniana acompañante.

- 
- Antecedentes de glaucoma o presión intraocular superior a 21.
  - Opacidades corneales o cristalínas que no permitían la realización de OCT válidos.
  - Aquellos OCT de calidad insuficiente para valoración.
  - Edemas maculares objetivados por funduscopia o OCT.
  - Analíticas con parámetros a estudio no válidos.

### 5.3 MÉTODOS

Fueron reclutados 60 pacientes que acudieron a control oftalmológico en el CAP de Horta durante la segunda mitad del año 2009, y que cumplían los criterios de inclusión y dieron su consentimiento a participar.

Estos pacientes fueron recitados para nueva valoración, recogida de todos los datos, petición de analítica con los parámetros a estudio y realización previa de consentimiento informado a lo largo de 2010.

De los 60 pacientes se presentaron 48, a los que se les aplicaron los criterios de exclusión, resultando aptos 34 pacientes para la realización de analíticas.

De los 34 pacientes, hubo pérdidas de 4 pacientes por falta de parámetros analíticos necesarios para el estudio.

De los 30 pacientes finales, en 4 pacientes sólo resultó apto el registro tomográfico de un solo ojo.

Se completó correctamente la recogida de datos de un total final de 56 ojos de 30 pacientes (4 pacientes con medidas válidas de 1 sólo ojo y 26 pacientes, ambos ojos).

---

Se registraron los siguientes datos en todos los pacientes:

- Filiación: edad, sexo
- Tratamiento de la diabetes (sulfoniureas, glinidas, biguanidas, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV, inhibidores de  $\alpha$ -glicosidasas, tiazolidinadionas, análogos del GLP-1).
- Presencia de hipertensión arterial o tratamiento para la misma.
- Presencia de dislipemia o tratamiento para la misma.
- Valoración oftalmológica:
  - Agudeza visual (Escala de Snellen)
  - Presión intraocular (PIO)
  - Biomicroscopía y funduscopía
  - Grosor macular central determinado mediante OCT
  - Grosor de CFNR peripapilar medido mediante OCT, medio total y por cuadrantes temporal, superior, nasal e inferior.
- Analítica General con los siguientes parámetros:
  - Glucemia
  - Insulinemia
  - Hemoglobina glicosilada
  - Triglicéridos
  - Colesterol total



- 
- Colesterol HDL
  - Colesterol LDL
  - Microalbuminuria
  - Proteínas en suero
  - Albúmina en suero
  - Urea en suero
  - Creatinina
  - Urato en suero
- Cálculo de la sensibilidad a la insulina con el índice de Mc Auley (Definiendo insulinoresistencia un índice menor o igual a 6,3) (28).
  - Cálculo de la sensibilidad a la insulina con el índice de HOMA (Definiendo insulinoresistencia un índice mayor o igual a 3,8) (27).

Todas las exploraciones fueron realizadas por los 2 mismos exploradores, un médico residente en formación de oftalmología y un oftalmólogo especializado en vítreo-retina.

Realización de OCT de dominio espectral mediante el modelo TOPCON 3D OCT-1000 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan).

Para la recogida de datos y creación de gráficos y tablas se utilizó el programa Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, Redmond, WA).

El análisis estadístico se realizó con SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, IL).

### 5.3.1 REGISTRO DE DATOS TOMOGRÁFICOS

Para el estudio del grosor macular central se realizó el protocolo de cubo de modo macular configurado por defecto. Una vez comprobado el centrado sobre la fóvea y la ausencia de signos morfológicos de edema macular, se registró el grosor macular central reflejado por el valor central, como se ejemplifica en las fotos 1 y 2.

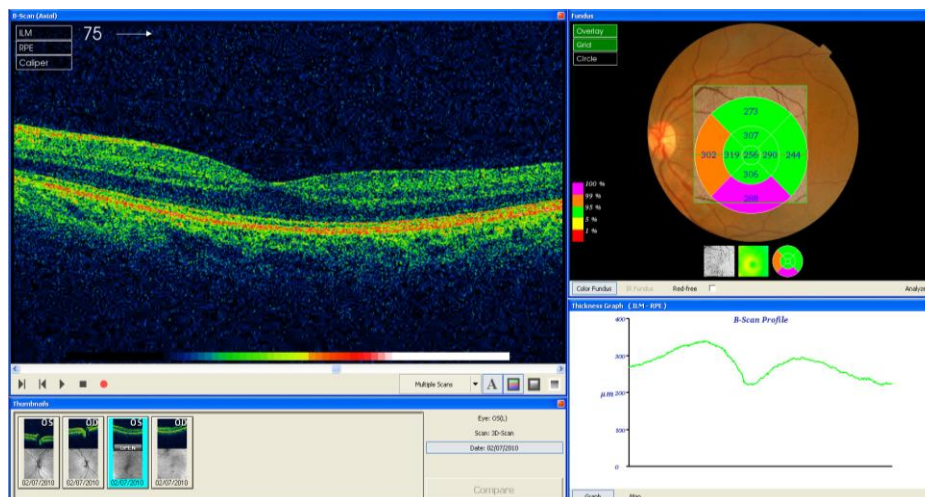


Foto 1. Pantalla del monitor al analizar el grosor macular.

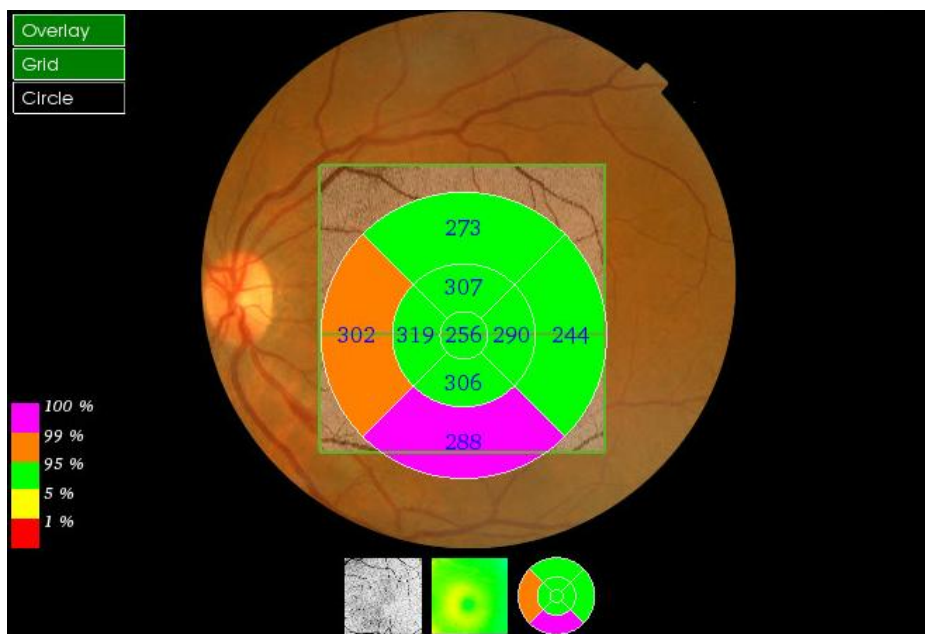


Foto 2. Detalle del análisis del grosor macular.

Para el registro de grosor de CFNR peripapilar se utilizó el protocolo de cubo del modo de glaucoma configurado por defecto. Una vez comprobado el centrado sobre el disco óptico y la ausencia de defectos, se registró el grosor de capa de fibras por cuadrantes temporal, inferior, nasal y superior en el modo de análisis del mismo, tal y como observamos en las fotos 3 y 4:

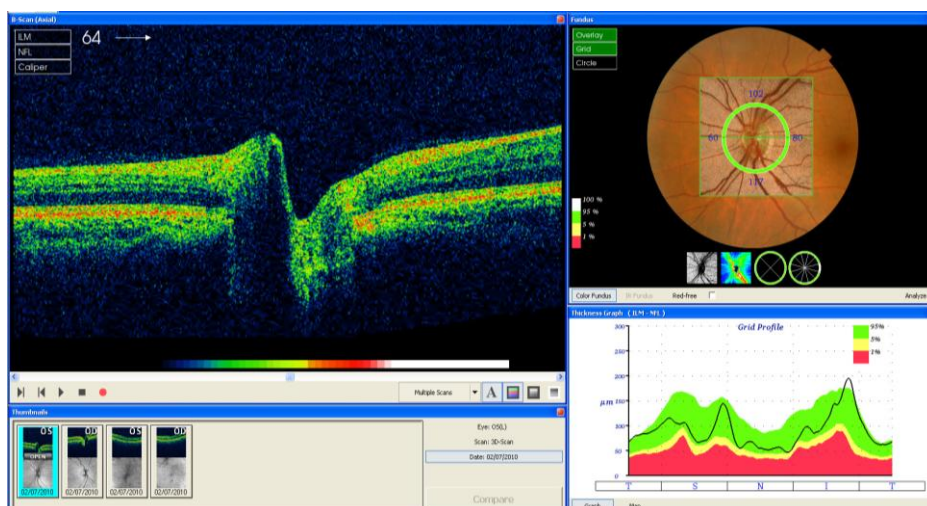


Foto 3. Pantalla del monitor al analizar el grosor de CFNR.

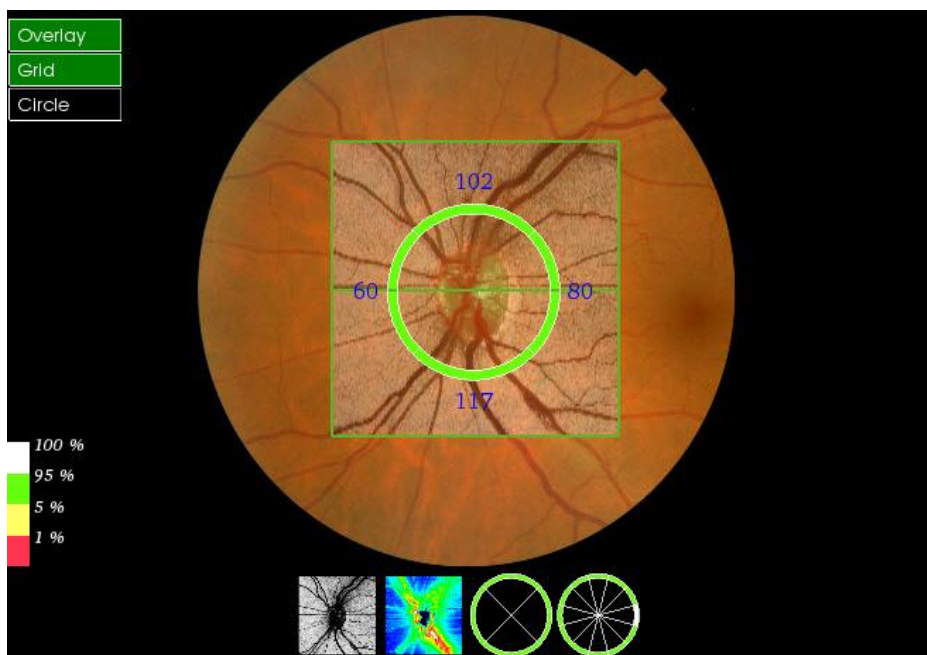


Foto 4. Detalle de análisis de grosor de CFNR por cuadrantes.

---

## 6 RESULTADOS

Se recogieron los datos de 56 ojos de 28 pacientes.

### 6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

#### 6.1.1 DISTRIBUCIÓN POR SEXO

La distribución por sexo fue de 45 ojos de varones (80,4%) y 11 ojos de mujeres (19,6%).

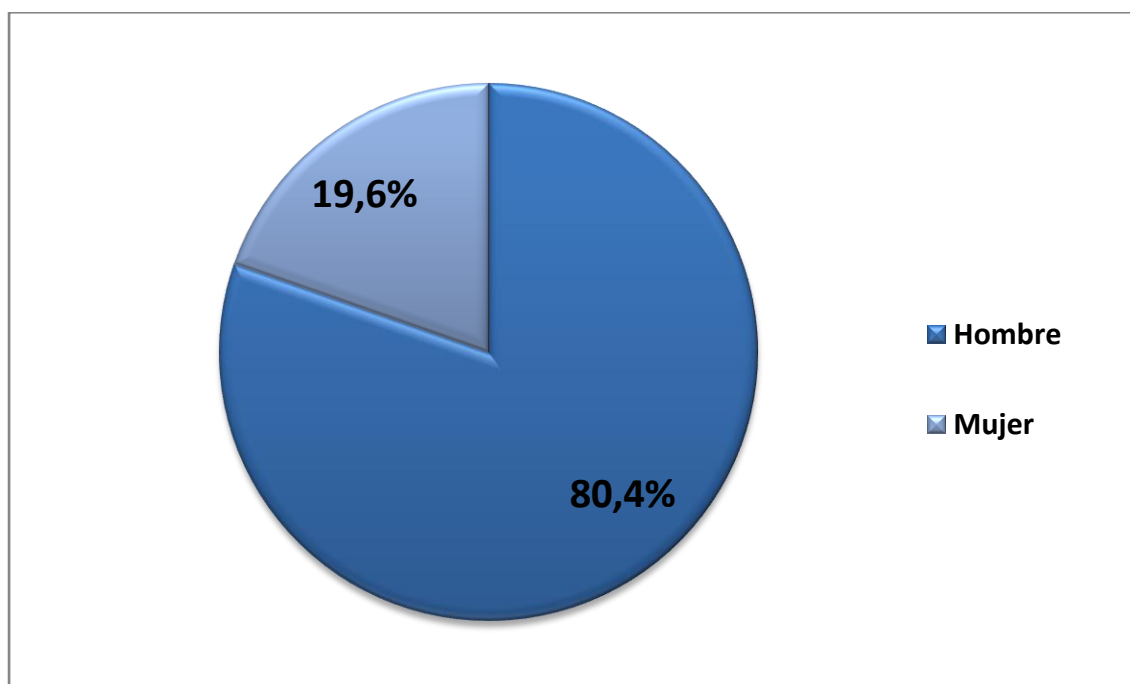


Figura 2. Distribución por sexo.

### 6.1.2 DISTRIBUCIÓN POR EDAD

La media de edad fue de 71,39 años, con edades comprendidas entre 48 y 89 años.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	menor 65	18	32,1
	mayor 65	38	67,9
	Total	56	100,0

Tabla 10. Clasificación de edad según mayores y menores de 65 años

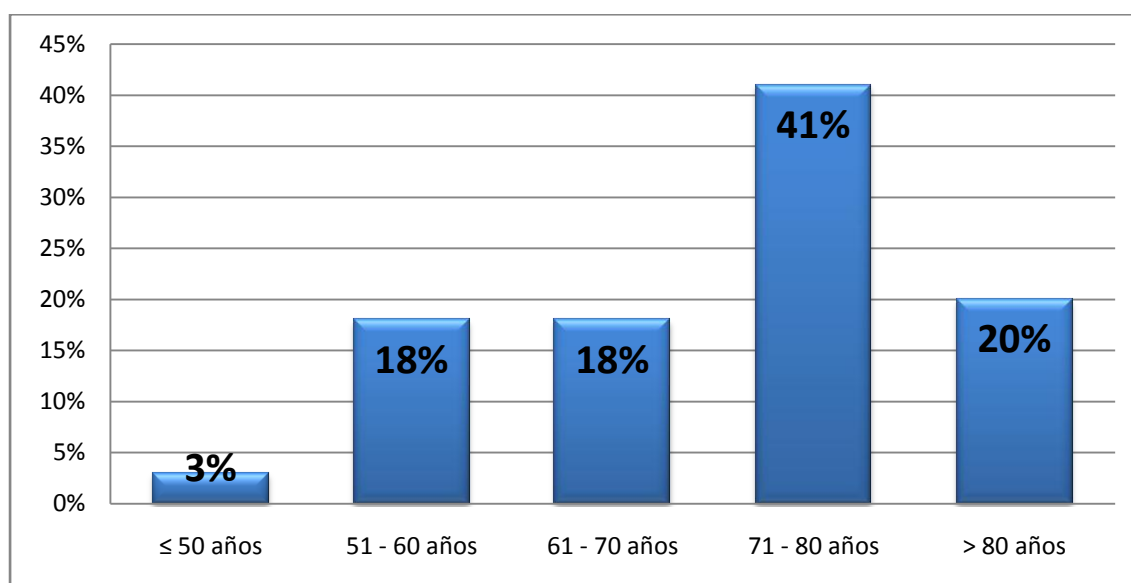


Figura 3. Distribución por edad

### 6.1.3 DISTRIBUCIÓN SEGÚN HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DISLIPEMIA

Un total de 32 ojos (57,1%) pertenecían a pacientes hipertensos.

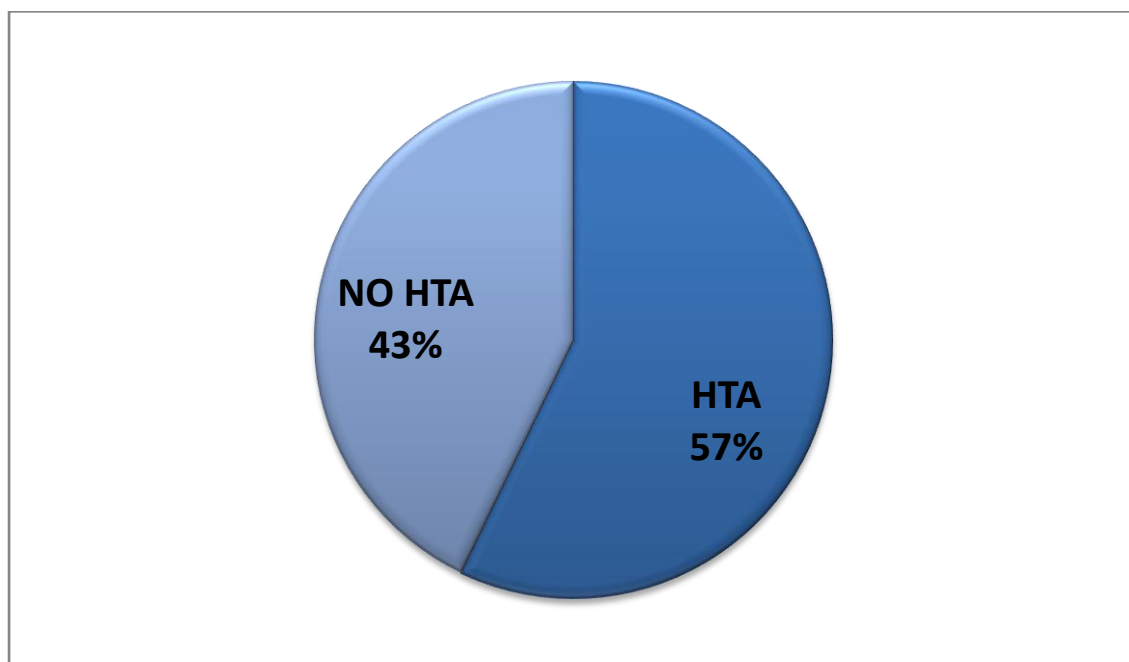


Figura 4. Distribución según presencia de HTA

Un total de 27 ojos (48,2%) pertenecían a pacientes dislipémicos.

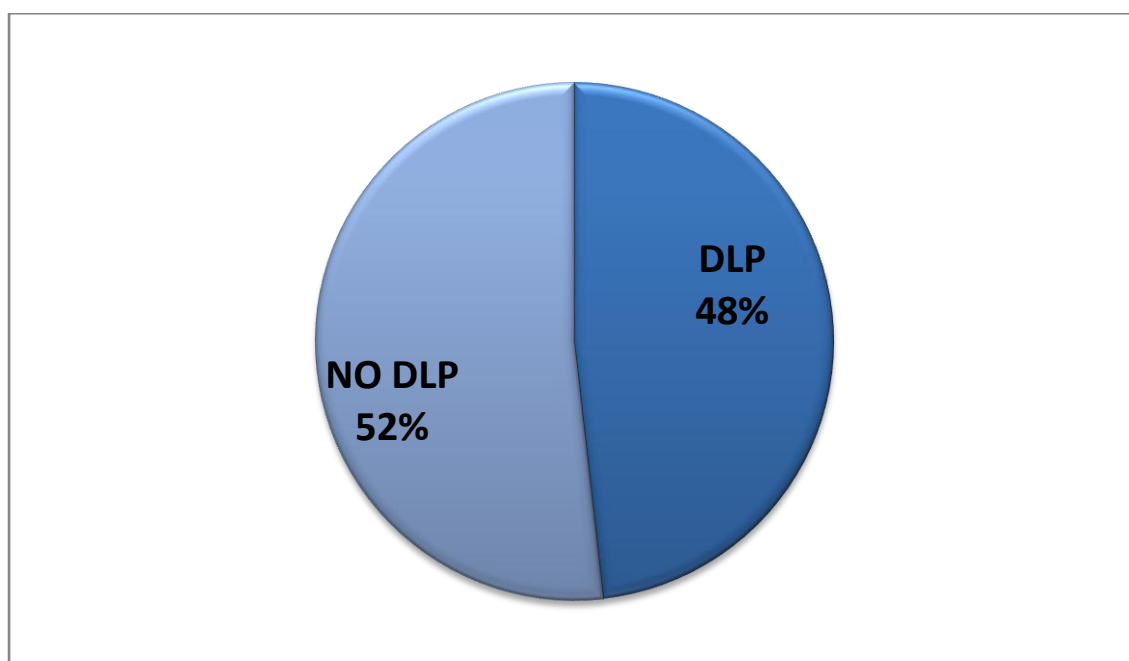


Figura 5. Distribución según presencia de Dislipemia

#### 6.1.4 DISTRIBUCIÓN SEGÚN LA AGUDEZA VISUAL

La media de la agudeza visual fue 0'6685.

La distribución de las agudezas visuales fue la siguiente:

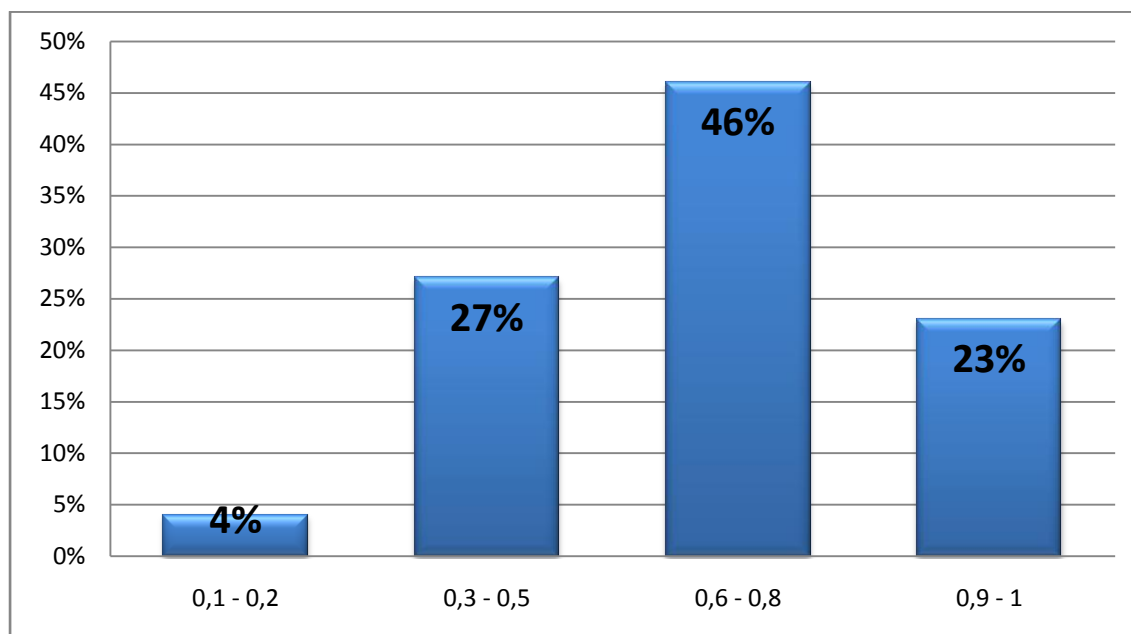


Figura 6. Distribución por Agudeza Visual (Snellen)

#### 6.1.5 DISTRIBUCIÓN SEGÚN ÍNDICES DE INSULINORESISTENCIA / HIPERINSULINEMIA

En nuestra serie la media de insulínemia fue de 6,69 mU/L, con un rango de 2,00 a a 16,50.

Definiremos como insulínorresistencia (IR) o hiperinsulinemia a todo valor igual o por encima de 16 mU/L (26, 27). En nuestra serie, 6 de 56 (10,7%) ojos pertenecen a pacientes con hiperinsulinemia.

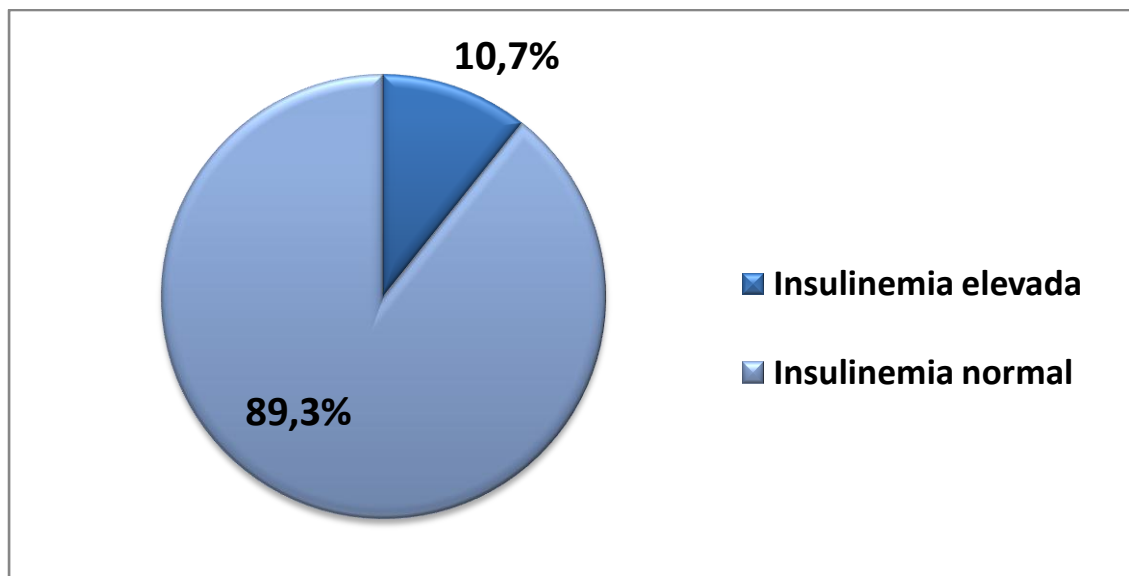


Figura 7. Presencia de insulinemia elevada ( $\geq 16\text{mU/L}$ )

#### 6.1.6 DISTRIBUCIÓN SEGÚN ÍNDICES DE INSULINORESISTENCIA / HOMA

En nuestra serie la media del índice de HOMA fue de 2,3, con un rango de 0,51 a 6,60.

Se considera como insulinoresistencia (IR) según el índice HOMA a aquellos valores mayores a 3,8 (27). En este estudio, 11 de los 56 ojos (19,6%), pertenecían a pacientes con IR según el HOMA.

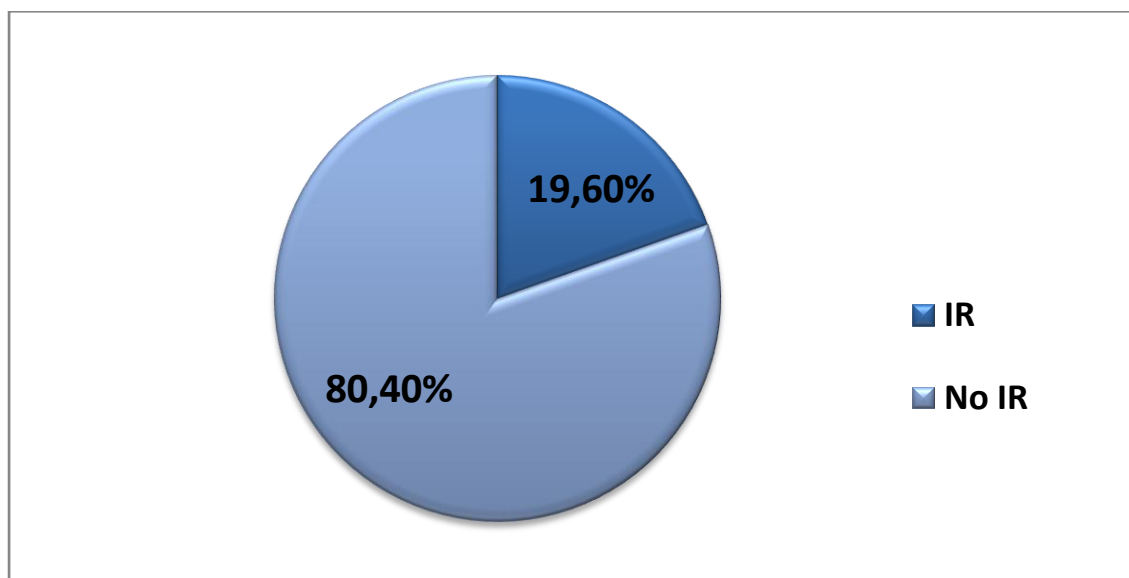


Figura 8. Insulinoresistencia según HOMA ( $\geq 3,8$ ).



### 6.1.7 DISTRIBUCIÓN SEGÚN ÍNDICE DE INSULINORESISTENCIA / ÍNDICE Mc AULEY

En nuestra muestra se obtiene una media de dicho índice de 8,34 (Rango de 4 a 12).

Se define insulinoresistencia según el índice de Mc Auley a todo valor inferior o igual a 6,3 (28). En 13 ojos de 56 de esta serie (23,2%) se presenta insulinoresistencia según el HOMA.

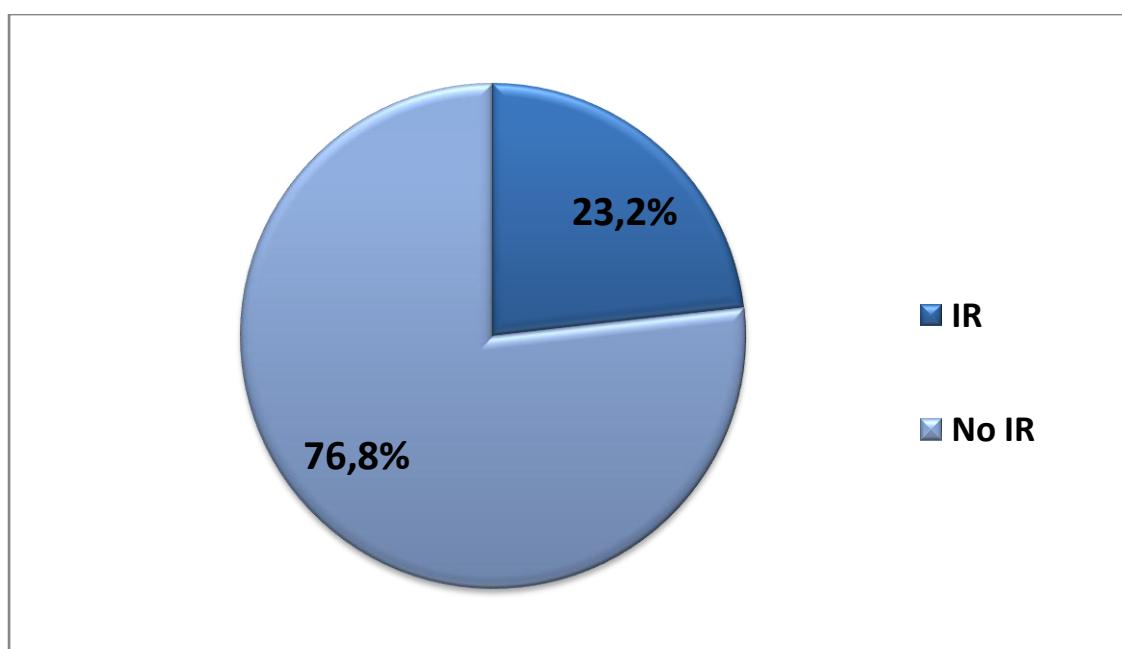


Figura 9. Insulinoresistencia según índice de Mc Auley ( $\leq 6,3$ )

---

## 6.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 6.2.1 ESTUDIO DE VARIABLES SEGÚN INSULINORRESISTENCIA POR HIPERINSULINEMIA

Estudiando la muestra dividida 2 grupos según la presencia o no de insulinoresistencia definida como insulinemia mayor o igual a 16 mU/L, obtenemos los siguientes estadísticos de las variables estudiadas reflejados en la tabla 11. Para la comparación de medias aplicamos la prueba de Mann-Whitney, no paramétrica.

A continuación, realizaremos un análisis más detallado de los resultados.

<b>MANN-WHITNEY</b>	<b>IR insulina</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Sig. asintót.</b>
<b>Edad</b>	No	50	71,880	0,457
	Si	6	67,333	
<b>TemporalRNFL</b>	No	50	62,660	0,055
	Si	6	70,500	
<b>InferiorRNFL</b>	No	50	110,440	0,353
	Si	6	115,833	
<b>NasalRNFL</b>	No	50	66,200	0,024
	Si	6	77,333	
<b>SuperiorRNFL</b>	No	50	102,480	0,491
	Si	6	104,000	
<b>RNFLmedia</b>	No	50	85,445	0,106
	Si	6	91,917	
<b>Grosor_macular</b>	No	50	242,100	0,801
	Si	6	237,000	
<b>PIO</b>	No	40	15,775	0,549
	Si	6	15,667	
<b>Agudeza_visual</b>	No	48	0,673	0,697
	Si	6	0,633	
<b>Insulina_suero</b>	No	50	5,526	0,000
	Si	6	16,367	
<b>Colesterol_LDL</b>	No	47	98,234	0,633
	Si	6	91,000	
<b>Proteínas_suero</b>	No	48	7,483	0,002
	Si	6	7,803	
<b>Urea_suero</b>	No	42	44,143	0,802
	Si	6	85,333	
<b>Glucosa_suero</b>	No	50	143,960	0,916
	Si	6	137,667	
<b>Creatinina_suero</b>	No	42	3,914	0,755
	Si	6	1,657	
<b>Urato_suero</b>	No	50	5,302	0,040
	Si	4	6,550	
<b>Colesterol_suero</b>	No	50	171,220	0,524
	Si	6	186,000	
<b>Triglicéridos_suero</b>	No	50	127,300	0,006
	Si	6	218,667	
<b>Albúmina_suero</b>	No	48	4,338	0,741
	Si	6	4,300	
<b>Colesterol_HDL</b>	No	50	48,460	0,203
	Si	6	52,333	

Tabla 11. Comparación de medias según IR por insulinemia ( $\geq 16$  mU/l).

---

#### **6.2.1.1 HIPERINSULINEMIA Y EDAD**

Es bien conocida la relación inversamente proporcional tanto del grosor macular como de grosor de capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) respecto a la edad. De tal manera, podría actuar como el principal factor de confusión en nuestro estudio, por lo que es de interés especial detectar si en nuestra muestra hay diferencias entre grupos.

##### **PRUEBA DE MANN-WHITNEY**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,45$ ).

#### **6.2.1.2 HIPERINSULINEMIA Y GROSOR DE CFNR**

Grosor de CFNR nasal: observamos una media de 77,33 micras en ojos insulinoresistentes respecto una media de 66,20 micras no insulinoresistentes, diferencia que es estadísticamente significativa ( $p = 0,024$ ).

No hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de grosor del resto de cuadrantes ni del grosor medio entre ambos grupos.

#### **6.2.1.3 HIPERINSULINEMIA Y GROSOR MACULAR**

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,801$ ).

#### **6.2.1.4 HIPERINSULINEMIA Y OTROS PARÁMETROS ANALÍTICOS**

Hay diferencias estadísticamente significativas en las medias de triglicéridos, proteínas en suero y de ácido úrico en sangre entre ambos grupos.

---

Triglicéridos: ojos hiperinsulinémicos presentan una media 218,67 en contraste a los no hiperinsulinémicos de 127,3 ( $p= 0,006$ ).

Proteínas: ojos hiperinsulinémicos presentan una media 7,803 en contraste a los no hiperinsulinémicos de 7,483 ( $p= 0,002$ ).

Urato: ojos hiperinsulinémicos presentan una media 6,550 en contraste a los no hiperinsulinémicos de 5,302 ( $p= 0,040$ ).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros estudiados.

### **6.2.2 ESTUDIO DE VARIABLES SEGÚN INSULINORRESISTENCIA POR HOMA**

Analizando estadísticamente la serie dividida 2 grupos según la presencia o no de insulinoresistencia definida como índice de HOMA mayor o igual a 3,8 , obtenemos los siguientes estadísticos de las variables estudiadas reflejados en la tabla 12. Para la comparación de medias utilizamos la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

A continuación, realizaremos un análisis más detallado de los resultados.

<b>MANN-WHITNEY</b>	<b>IR HOMA</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Sig. asintót.</b>
<b>Edad</b>	No	45	72,244	0,243
	Si	11	67,909	
<b>TemporalRNFL</b>	No	45	62,422	0,039
	Si	11	67,909	
<b>InferiorRNFL</b>	No	45	110,022	0,248
	Si	11	115,091	
<b>NasalRNFL</b>	No	45	66,378	0,212
	Si	11	71,545	
<b>SuperiorRNFL</b>	No	45	101,467	0,129
	Si	11	107,455	
<b>RNFLmedia</b>	No	45	85,072	0,085
	Si	11	90,500	
<b>Grosor_macular</b>	No	45	245,600	0,578
	Si	11	225,000	
<b>PIO</b>	No	37	15,676	0,777
	Si	9	16,111	
<b>Agudeza_visual</b>	No	43	0,658	0,351
	Si	11	0,709	
<b>Insulina_suero</b>	No	45	4,667	0,000
	Si	11	14,955	
<b>Colesterol_LDL</b>	No	43	100,023	0,106
	Si	10	86,200	
<b>Proteínas_suero</b>	No	43	7,494	0,088
	Si	11	7,615	
<b>Urea_suero</b>	No	39	42,923	0,740
	Si	9	76,889	
<b>Glucosa_suero</b>	No	45	143,156	0,718
	Si	11	143,818	
<b>Creatinina_suero</b>	No	37	4,297	0,971
	Si	11	1,392	
<b>Urato_suero</b>	No	45	5,180	0,025
	Si	9	6,467	
<b>Colesterol_suero</b>	No	45	170,756	0,975
	Si	11	181,182	
<b>Triglicéridos_suero</b>	No	45	120,733	0,006
	Si	11	204,000	
<b>Albúmina_suero</b>	No	43	4,343	0,957
	Si	11	4,295	
<b>Colesterol_HDL</b>	No	45	48,622	0,613
	Si	11	49,909	

Tabla 12. Comparación de medias según IR por índice de HOMA ( $\geq 3,8$ ).

---

#### **6.2.2.1 HOMA Y EDAD**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,243$ ).

#### **6.2.2.2 HOMA Y GROSOR DE CFNR**

Grosor de CFNR temporal: obtenemos una media de 67,91 micras en ojos insulinoresistentes respecto una media de 62,42 micras no insulinoresistentes, estadísticamente significativa ( $p = 0,039$ ).

No hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de grosor del resto de cuadrantes ni del grosor medio entre ambos grupos.

#### **6.2.2.3 HOMA Y GROSOR MACULAR**

No hay diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,578$ ).

#### **6.2.2.4 HOMA Y OTROS PARÁMETROS ANALÍTICOS**

Hay diferencias estadísticamente significativas en las medias de triglicéridos y de ácido úrico en sangre entre ambos grupos.

Triglicéridos: ojos insulinoresistentes presentan una media 204,0 en contraste a los no insulinoresistentes de 120,7 ( $p= 0,006$ ).

Urato: ojos insulinoresistentes presentan una media 6,4667 en contraste a los no insulinoresistentes de 5,1800 ( $p= 0,025$ ).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros estudiados.

---

### 6.2.3 ESTUDIO DE VARIABLES SEGÚN INSULINORRESISTENCIA POR ÍNDICE DE Mc AULEY

Analizando estadísticamente la serie dividida 2 grupos según la presencia o no de insulinoresistencia definida como índice de Mc Auley menor o igual a 6,3 (23), obtenemos los siguientes estadísticos de las variables estudiadas descritas en la tabla 13. Para la comparación de medias aplicamos la prueba de Mann-Whitney.

A continuación, realizaremos un análisis más detallado de los resultados.



<b>MANN-WHITNEY</b>	<b>IR Mc Auley</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Sig. asintót.</b>
<b>Edad</b>	No	43	71,047	0,705
	Si	13	72,538	
<b>TemporalRNFL</b>	No	43	63,186	0,361
	Si	13	64,538	
<b>InferiorRNFL</b>	No	43	111,000	0,823
	Si	13	111,077	
<b>NasalRNFL</b>	No	43	65,814	0,042
	Si	13	72,615	
<b>SuperiorRNFL</b>	No	43	101,698	0,225
	Si	13	105,769	
<b>RNFLmedia</b>	No	43	85,424	0,286
	Si	13	88,500	
<b>Grosor_macular</b>	No	43	247,047	0,273
	Si	13	223,385	
<b>PIO</b>	No	35	15,714	0,979
	Si	11	15,909	
<b>Agudeza_visual</b>	No	41	0,676	0,838
	Si	13	0,646	
<b>Insulina_suero</b>	No	43	4,553	0,000
	Si	13	13,746	
<b>Colesterol_LDL</b>	No	43	99,977	0,165
	Si	10	86,400	
<b>Proteínas_suero</b>	No	41	7,377	0,010
	Si	13	7,965	
<b>Urea_suero</b>	No	37	42,865	0,796
	Si	11	70,909	
<b>Glucosa_suero</b>	No	43	143,023	0,823
	Si	13	144,154	
<b>Creatinina_suero</b>	No	35	4,471	0,570
	Si	13	1,372	
<b>Urato_suero</b>	No	43	5,128	0,179
	Si	11	6,436	
<b>Colesterol_suero</b>	No	43	169,907	0,593
	Si	13	182,385	
<b>Triglicéridos_suero</b>	No	43	104,209	0,000
	Si	13	245,846	
<b>Albúmina_suero</b>	No	41	4,398	0,112
	Si	13	4,130	
<b>Colesterol_HDL</b>	No	43	49,256	0,515
	Si	13	47,615	

Tabla 13. Comparación de medias según IR por índice de Mc Auley ( $\leq 6,3$ ).

---

#### **6.2.3.1 ÍNDICE DE Mc AULEY Y EDAD**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos

#### **6.2.3.2 ÍNDICE DE McAULEY Y GROSOR DE CFNR**

Grosor de CFNR nasal: observamos una media de 72,62 micras en ojos insulinoresistentes respecto una media de 65,81 micras no insulinoresistentes ( $p = 0,042$ )

No hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de grosor del resto de cuadrantes ni del grosor medio entre ambos grupos.

#### **6.2.3.3 ÍNDICE DE McAULEY Y GROSOR MACULAR**

No hay diferencias estadísticamente significativas.

#### **6.2.3.4 ÍNDICE DE McAULEY Y OTROS PARÁMETROS ANALÍTICOS**

Hay diferencias estadísticamente significativas en las medias de proteínas en sangre entre ambos grupos.

Proteínas: ojos insulinoresistentes presentan una media 7,965 en contraste a los no insulinoresistentes de 7,376 ( $p = 0,01$ ).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros estudiados.

## 6.2.4 ESTUDIO DE CORRELACIÓN

### 6.2.4.1 ÍNDICES DE INSULINORRESISTENCIA

Aplicamos el estudio de correlaciones paramétricas de Pearson entre índices de insulinorresistencia y resto de variables estudiadas. (Tabla 14).

CORRELACIÓN DE PEARSON		Insulina_suero	HOMA	McAuley
Edad	Correlación de Pearson	-0,122	-0,130	0,066
	Sig. (bilateral)	0,369	0,341	0,628
	N	56	56	56
TemporalRNFL	Correlación de Pearson	0,054	0,106	0,054
	Sig. (bilateral)	0,693	0,439	0,693
	N	56	56	56
InferiorRNFL	Correlación de Pearson	0,152	0,203	-0,041
	Sig. (bilateral)	0,262	0,133	0,762
	N	56	56	56
NasalRNFL	Correlación de Pearson	0,240	0,208	-0,134
	Sig. (bilateral)	0,075	0,124	0,323
	N	56	56	56
SuperiorRNFL	Correlación de Pearson	<b>0,286</b>	0,228	-0,183
	Sig. (bilateral)	<b>0,032</b>	0,092	0,177
	N	<b>56</b>	56	56
RNFLmedia	Correlación de Pearson	0,248	0,251	-0,104
	Sig. (bilateral)	0,065	0,062	0,445
	N	56	56	56
Grosor_macular	Correlación de Pearson	-0,222	<b>-0,314</b>	<b>0,299</b>
	Sig. (bilateral)	0,100	<b>0,019</b>	<b>0,025</b>
	N	56	<b>56</b>	<b>56</b>
PIO	Correlación de Pearson	0,162	0,025	-0,198
	Sig. (bilateral)	0,281	0,871	0,188
	N	46	46	46
Agudeza_visual	Correlación de Pearson	0,113	0,115	-0,106
	Sig. (bilateral)	0,417	0,407	0,447
	N	54	54	54
Microalbúmina_orina	Correlación de Pearson	-0,117	-0,164	-0,066
	Sig. (bilateral)	0,457	0,293	0,672
	N	43	43	43
Insulina_suero	Correlación de Pearson	1,000	0,927	-0,858
	Sig. (bilateral)		0,000	0,000
	N	56	56	56

<b>CORRELACIÓN DE PEARSON</b>		<b>Insulina_suero</b>	<b>HOMA</b>	<b>McAuley</b>
<b>Colesterol_LDL</b>	Correlación de Pearson	<b>-0,348</b>	<b>-0,294</b>	<b>0,458</b>
	Sig. (bilateral)	<b>0,011</b>	<b>0,033</b>	<b>0,001</b>
	N	<b>53</b>	<b>53</b>	<b>53</b>
<b>Proteínas_suero</b>	Correlación de Pearson	<b>0,353</b>	<b>0,313</b>	<b>-0,323</b>
	Sig. (bilateral)	<b>0,009</b>	<b>0,021</b>	<b>0,017</b>
	N	<b>54</b>	<b>54</b>	<b>54</b>
<b>Urea_suero</b>	Correlación de Pearson	<b>0,425</b>	<b>0,293</b>	<b>-0,391</b>
	Sig. (bilateral)	<b>0,003</b>	<b>0,044</b>	<b>0,006</b>
	N	<b>48</b>	<b>48</b>	<b>48</b>
<b>Glucosa_suero</b>	Correlación de Pearson	-0,133	0,200	0,083
	Sig. (bilateral)	0,330	0,140	0,541
	N	56	56	56
<b>Creatinina_suero</b>	Correlación de Pearson	-0,194	-0,164	0,262
	Sig. (bilateral)	0,186	0,265	0,072
	N	48	48	48
<b>Urato_suero</b>	Correlación de Pearson	<b>0,364</b>	<b>0,445</b>	<b>-0,548</b>
	Sig. (bilateral)	<b>0,007</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>
	N	<b>54</b>	<b>54</b>	<b>54</b>
<b>Colesterol_suero</b>	Correlación de Pearson	0,004	0,022	0,033
	Sig. (bilateral)	0,975	0,874	0,809
	N	56	56	56
<b>Triglicéridos_suero</b>	Correlación de Pearson	<b>0,479</b>	<b>0,489</b>	-0,732
	Sig. (bilateral)	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,000
	N	<b>56</b>	<b>56</b>	56
<b>Albúmina_suero</b>	Correlación de Pearson	-0,058	-0,089	-0,044
	Sig. (bilateral)	0,677	0,522	0,752
	N	54	54	54
<b>Hemoglobina Glic.</b>	Correlación de Pearson	-0,123	0,075	0,168
	Sig. (bilateral)	0,367	0,584	0,217
	N	56	56	56
<b>Colesterol_HDL</b>	Correlación de Pearson	-0,005	-0,067	0,202
	Sig. (bilateral)	0,969	0,625	0,135
	N	56	56	56

Tabla 14. Correlaciones de los índices de insulinoresistencia

#### 6.2.4.1.1 CORRELACIONES CON INSULINEMIA

No hemos encontrado correlación significativa entre insulinemia y grosor macular ( $p = 0,100$ ) ni entre la insulinemia y grosor medio total de CFNR ( $p = 0,065$ ).

Encontramos una correlación directamente proporcional y estadísticamente significativa entre niveles de insulina y los siguientes parámetros:

- CFNR superior ( $p = 0,032$ )

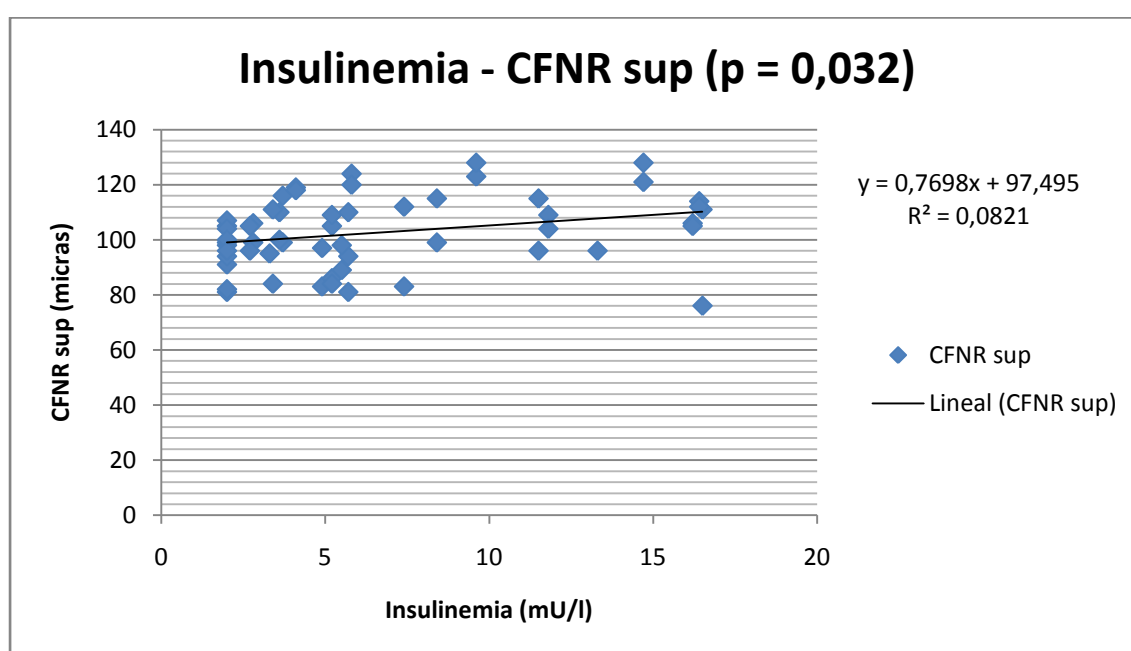


Figura 10. Gráfico de dispersión Insulinemia – CFNR superior.

- Proteínas ( $p = 0,009$ )
- Urea ( $p = 0,003$ )
- Urato ( $p = 0,007$ )
- Triglicéridos ( $p = 0,0001$ )

---

Encontramos una relación inversamente proporcional y estadísticamente significativa entre insulinemia y:

- Colesterol LDL ( $p = 0,010$ )

#### **6.2.4.1.2 CORRELACIONES CON ÍNDICE DE HOMA**

No encontramos correlaciones estadísticamente significativas con el grosor de CFNR ( **$p = 0,062$** ).

Encontramos una correlación directamente proporcional y estadísticamente significativa entre el índice de HOMA y los siguientes parámetros:

- Proteínas ( $p = 0,021$ )
- Urea ( $p = 0,043$ )
- Urato ( $p = 0,001$ )
- Triglicéridos ( $p = 0,001$ )

Encontramos una relación inversamente proporcional y estadísticamente significativa entre el índice de HOMA y:

- Colesterol LDL ( $p = 0,032$ )
- **Grosor macular central ( $p = 0,019$ )**

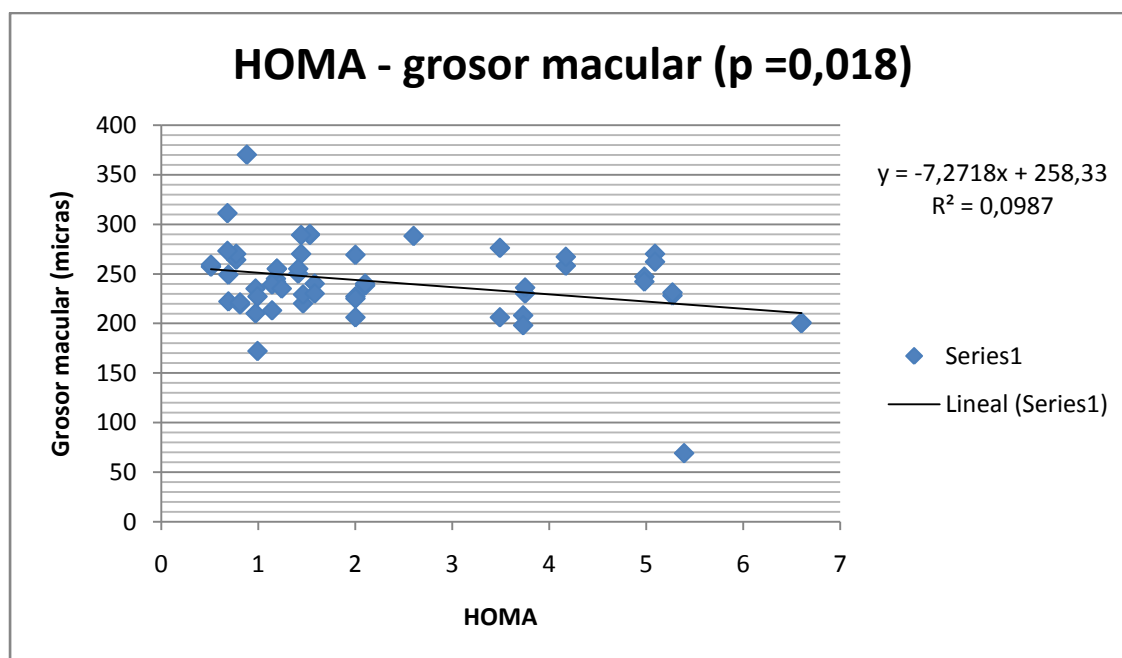


Figura 11. Gráfico de dispersión HOMA – grosor macular.

#### 6.2.4.1.3 CORRELACIONES CON ÍNDICE DE MC AULEY

No encontramos correlaciones estadísticamente significativas entre Mc Auley y el grosor de CFNR.

Encontramos una correlación directamente proporcional y estadísticamente significativa entre el índice de Mc Auley y los siguientes parámetros:

- Colesterol LDL ( $p < 0,001$ )
- **Grosor macular ( $p = 0,025$ )**

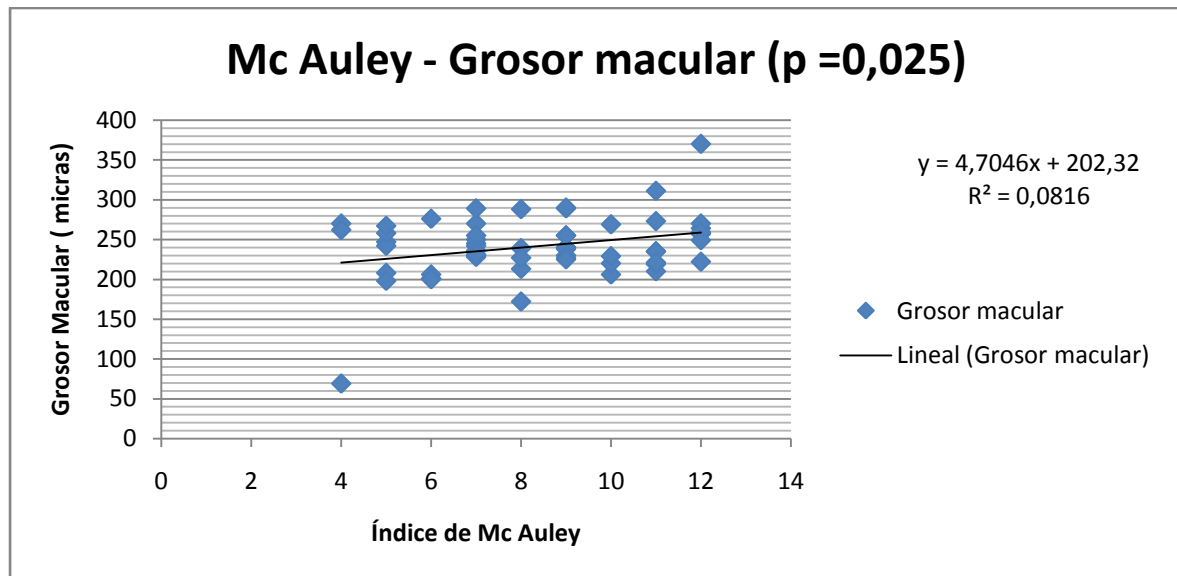


Figura 12. Gráfico de dispersión Mc Auley – Grosor macular.

Encontramos una relación inversamente proporcional y estadísticamente significativa entre el índice de Mc Auley y:

- Proteínas (p = 0,017)
- Urea (p = 0,006)
- Urato (p < 0,001)

#### **6.2.4.2 GROSOR MACULAR CENTRAL Y GROSOR DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA (CFNR)**

Aplicamos el estudio de correlaciones paramétricas de Pearson entre grosor macular, grosor de CFNR medio total (tabla 15) y por cuadrantes (tabla 16), y el resto de variables estudiadas.



<b>CORRELACIÓN DE PEARSON</b>		<b>Grosor_macular</b>	<b>CFNR media</b>
<b>Edad</b>	Correlación de Pearson	<b>-0,281</b>	<b>-0,460</b>
	Sig. (bilateral)	<b>0,036</b>	<b>0,000</b>
	N	<b>56</b>	<b>56</b>
<b>TemporalRNFL</b>	Correlación de Pearson	0,203	0,651
	Sig. (bilateral)	0,134	0,000
	N	56	56
<b>InferiorRNFL</b>	Correlación de Pearson	0,119	0,801
	Sig. (bilateral)	0,383	0,000
	N	56	56
<b>NasalRNFL</b>	Correlación de Pearson	0,005	0,737
	Sig. (bilateral)	0,973	0,000
	N	56	56
<b>SuperiorRNFL</b>	Correlación de Pearson	0,000	0,777
	Sig. (bilateral)	0,998	0,000
	N	56	56
<b>RNFLmedia</b>	Correlación de Pearson	0,109	1,000
	Sig. (bilateral)	0,425	
	N	56	56
<b>Grosor_macular</b>	Correlación de Pearson	1,000	0,109
	Sig. (bilateral)		0,425
	N	56	56
<b>PIO</b>	Correlación de Pearson	-0,282	-0,086
	Sig. (bilateral)	0,057	0,568
	N	46	46
<b>Agudeza_visual</b>	Correlación de Pearson	<b>0,386</b>	<b>0,465</b>
	Sig. (bilateral)	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>
	N	<b>54</b>	<b>54</b>
<b>Microalbúmina_orina</b>	Correlación de Pearson	0,228	-0,110
	Sig. (bilateral)	0,141	0,482
	N	43	43
<b>Insulina_suero</b>	Correlación de Pearson	-0,222	0,248
	Sig. (bilateral)	0,100	0,065
	N	56	56
<b>Colesterol_LDL</b>	Correlación de Pearson	0,184	-0,183
	Sig. (bilateral)	0,186	0,188
	N	53	53
<b>Proteínas_suero</b>	Correlación de Pearson	0,045	-0,072
	Sig. (bilateral)	0,746	0,607
	N	54	54
<b>Urea_suero</b>	Correlación de Pearson	-0,196	0,132
	Sig. (bilateral)	0,182	0,373
	N	48	48

<b>CORRELACIÓN DE PEARSON</b>		<b>Grosor_macular</b>	<b>CFNR media</b>
<b>Glucosa_suero</b>	Correlación de Pearson	-0,132	0,000
	Sig. (bilateral)	0,334	0,997
	N	56	56
<b>Creatinina_suero</b>	Correlación de Pearson	-0,098	-0,105
	Sig. (bilateral)	0,509	0,479
	N	48	48
<b>Urato_suero</b>	Correlación de Pearson	<b>-0,355</b>	0,010
	Sig. (bilateral)	<b>0,008</b>	0,945
	N	<b>54</b>	54
<b>Colesterol_suero</b>	Correlación de Pearson	-0,089	-0,209
	Sig. (bilateral)	0,515	0,122
	N	56	56
<b>Triglicéridos_suero</b>	Correlación de Pearson	<b>-0,368</b>	-0,125
	Sig. (bilateral)	<b>0,005</b>	0,360
	N	<b>56</b>	56
<b>Albúmina_suero</b>	Correlación de Pearson	0,190	-0,100
	Sig. (bilateral)	0,169	0,473
	N	54	54
<b>Hemoglobina Glic.</b>	Correlación de Pearson	-0,067	-0,056
	Sig. (bilateral)	0,626	0,680
	N	56	56
<b>Colesterol_HDL</b>	Correlación de Pearson	0,165	-0,083
	Sig. (bilateral)	0,225	0,541
	N	56	56
<b>HOMA</b>	Correlación de Pearson	<b>-0,314</b>	0,251
	Sig. (bilateral)	<b>0,019</b>	0,062
	N	<b>56</b>	56
<b>McAuley</b>	Correlación de Pearson	<b>0,299</b>	-0,104
	Sig. (bilateral)	<b>0,025</b>	0,445
	N	<b>56</b>	56

Tabla 15. Correlaciones con grosor macular y de CFNR medio

<b>CORRELACIÓN DE PEARSON</b>		<b>TemporalRNFL</b>	<b>InferiorRNFL</b>	<b>NasalRNFL</b>	<b>SuperiorRNFL</b>
<b>Edad</b>	Correlación de Pearson	<b>-0,482</b>	<b>-0,462</b>	<b>-0,124</b>	<b>-0,301</b>
	Sig. (bilateral)	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,364</b>	<b>0,024</b>
	N	<b>56</b>	<b>56</b>	<b>56</b>	<b>56</b>
<b>TemporalRNFL</b>	Correlación de Pearson	1,000	0,497	0,135	0,301
	Sig. (bilateral)		0,000	0,322	0,024
	N	56	56	56	56
<b>InferiorRNFL</b>	Correlación de Pearson	0,497	1,000	0,482	0,415
	Sig. (bilateral)	0,000		0,000	0,001
	N	56	56	56	56
<b>NasalRNFL</b>	Correlación de Pearson	0,135	0,482	1,000	0,568
	Sig. (bilateral)	0,322	0,000		0,000
	N	56	56	56	56
<b>SuperiorRNFL</b>	Correlación de Pearson	0,301	0,415	0,568	1,000
	Sig. (bilateral)	0,024	0,001	0,000	
	N	56	56	56	56
<b>RNFLmedia</b>	Correlación de Pearson	0,651	0,801	0,737	0,777
	Sig. (bilateral)	0,000	0,000	0,000	0,000
	N	56	56	56	56
<b>Grosor_macular</b>	Correlación de Pearson	0,203	0,119	0,005	0,000
	Sig. (bilateral)	0,134	0,383	0,973	0,998
	N	56	56	56	56
<b>PIO</b>	Correlación de Pearson	-0,057	-0,083	-0,096	-0,017
	Sig. (bilateral)	0,709	0,582	0,525	0,911
	N	46	46	46	46
<b>Agudeza_visual</b>	Correlación de Pearson	<b>0,358</b>	<b>0,416</b>	0,176	<b>0,444</b>
	Sig. (bilateral)	<b>0,008</b>	<b>0,002</b>	0,203	<b>0,001</b>
	N	<b>54</b>	<b>54</b>	54	<b>54</b>
<b>Microalbúmina_orina</b>	Correlación de Pearson	-0,196	-0,144	0,047	-0,034
	Sig. (bilateral)	0,208	0,357	0,765	0,826
	N	43	43	43	43
<b>Insulina_suero</b>	Correlación de Pearson	0,054	0,152	0,240	<b>0,286</b>
	Sig. (bilateral)	0,693	0,262	0,075	<b>0,032</b>
	N	56	56	56	<b>56</b>
<b>Colesterol_LDL</b>	Correlación de Pearson	0,097	<b>-0,320</b>	-0,104	-0,222
	Sig. (bilateral)	0,490	<b>0,019</b>	0,458	0,111
	N	53	<b>53</b>	53	53
<b>Proteínas_suero</b>	Correlación de Pearson	-0,149	-0,094	0,071	-0,041
	Sig. (bilateral)	0,281	0,499	0,609	0,770
	N	54	54	54	54

<b>CORRELACIÓN DE PEARSON</b>		<b>TemporalRNFL</b>	<b>InferiorRNFL</b>	<b>NasalRNFL</b>	<b>SuperiorRNFL</b>
<b>Urea_suero</b>	Correlación de Pearson	0,048	0,006	0,265	0,072
	Sig. (bilateral)	0,748	0,967	0,068	0,625
	N	48	48	48	48
<b>Glucosa_suero</b>	Correlación de Pearson	0,163	0,055	-0,087	-0,125
	Sig. (bilateral)	0,229	0,688	0,524	0,359
	N	56	56	56	56
<b>Creatinina_suero</b>	Correlación de Pearson	-0,103	-0,152	0,088	-0,141
	Sig. (bilateral)	0,486	0,303	0,551	0,338
	N	48	48	48	48
<b>Urato_suero</b>	Correlación de Pearson	0,108	-0,018	-0,021	-0,043
	Sig. (bilateral)	0,436	0,899	0,883	0,758
	N	54	54	54	54
<b>Colesterol_suero</b>	Correlación de Pearson	0,079	<b>-0,345</b>	-0,094	<b>-0,265</b>
	Sig. (bilateral)	0,560	<b>0,009</b>	0,489	<b>0,048</b>
	N	56	<b>56</b>	56	<b>56</b>
<b>Triglicéridos_suero</b>	Correlación de Pearson	-0,036	-0,223	-0,033	-0,083
	Sig. (bilateral)	0,791	0,099	0,808	0,545
	N	56	56	56	56
<b>Albúmina_suero</b>	Correlación de Pearson	-0,105	0,091	-0,212	-0,066
	Sig. (bilateral)	0,448	0,514	0,124	0,636
	N	54	54	54	54
<b>Hemoglobina Glic.</b>	Correlación de Pearson	0,021	0,050	-0,115	-0,118
	Sig. (bilateral)	0,875	0,714	0,397	0,388
	N	56	56	56	56
<b>Colesterol_HDL</b>	Correlación de Pearson	0,013	-0,041	0,019	-0,232
	Sig. (bilateral)	0,926	0,764	0,889	0,085
	N	56	56	56	56
<b>HOMA</b>	Correlación de Pearson	0,106	0,203	0,208	0,228
	Sig. (bilateral)	0,439	0,133	0,124	0,092
	N	56	56	56	56
<b>McAuley</b>	Correlación de Pearson	0,054	-0,041	-0,134	-0,183
	Sig. (bilateral)	0,693	0,762	0,323	0,177
	N	56	56	56	56

Tabla 16. Correlaciones con grosor de CFNR por cuadrantes.

#### 6.2.4.2.1 CORRELACIONES CON GROSOR MACULAR CENTRAL

Encontramos una correlación directamente proporcional y estadísticamente significativa entre el grosor macular central y los siguientes parámetros:

- Agudeza Visual ( $p = 0,004$ )
- Mc Auley ( $p = 0,025$ )

Encontramos una relación inversamente proporcional y estadísticamente significativa entre el grosor macular central y:

- Edad ( $p = 0,036$ )
- HOMA ( $p = 0,019$ )
- Urato ( $p = 0,008$ )
- Triglicéridos ( $p = 0,005$ )

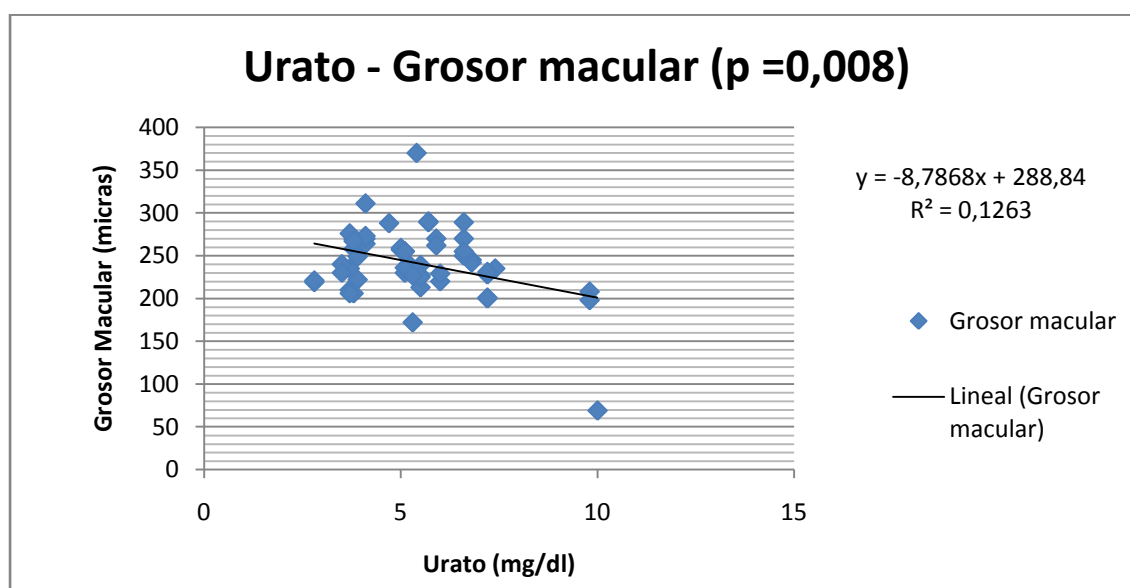


Figura 13. Gráfico de dispersión Urato – Grosor macular.

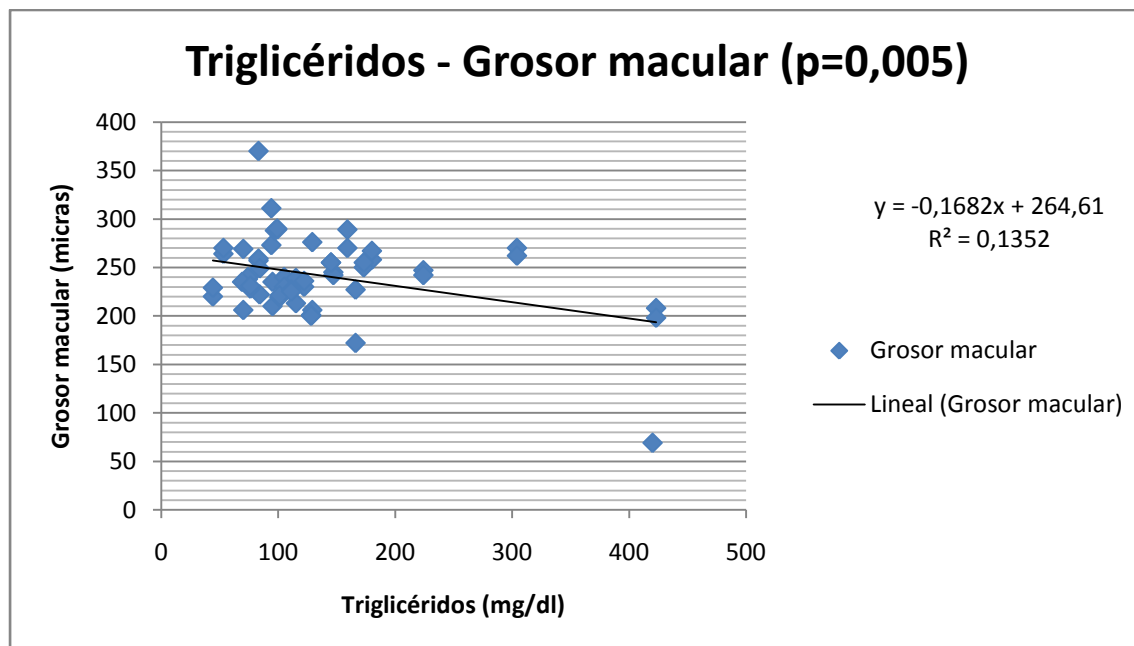


Figura 14. Gráfico de dispersión Triglicéridos – Grosor macular.

#### 6.2.4.2.2 CORRELACIONES CON GROSOR DE CFNR MEDIO

Observamos una correlación directamente proporcional estadísticamente significativa entre el grosor medio de CFNR

- Agudeza visual ( $p < 0,001$ ).

Encontramos una relación inversamente proporcional y estadísticamente significativa entre el grosor medio de CFNR y:

- Edad ( $p < 0,001$ )

#### 6.2.4.2.3 CORRELACIONES CON GROSOR DE CFNR POR CUADRANTES

Encontramos una correlación directamente proporcional y estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre el grosor de CFNR por cuadrantes y los siguientes parámetros:

- Agudeza visual ( cuadrantes temporal, superior e inferior)
- Insulina suero (cuadrante superior)

Encontramos una relación inversamente proporcional y estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre el grosor de CFNR por cuadrantes y:

- Edad (4 cuadrantes)
- Colesterol LDL (cuadrante inferior)
- Colesterol total (cuadrantes superior e inferior)

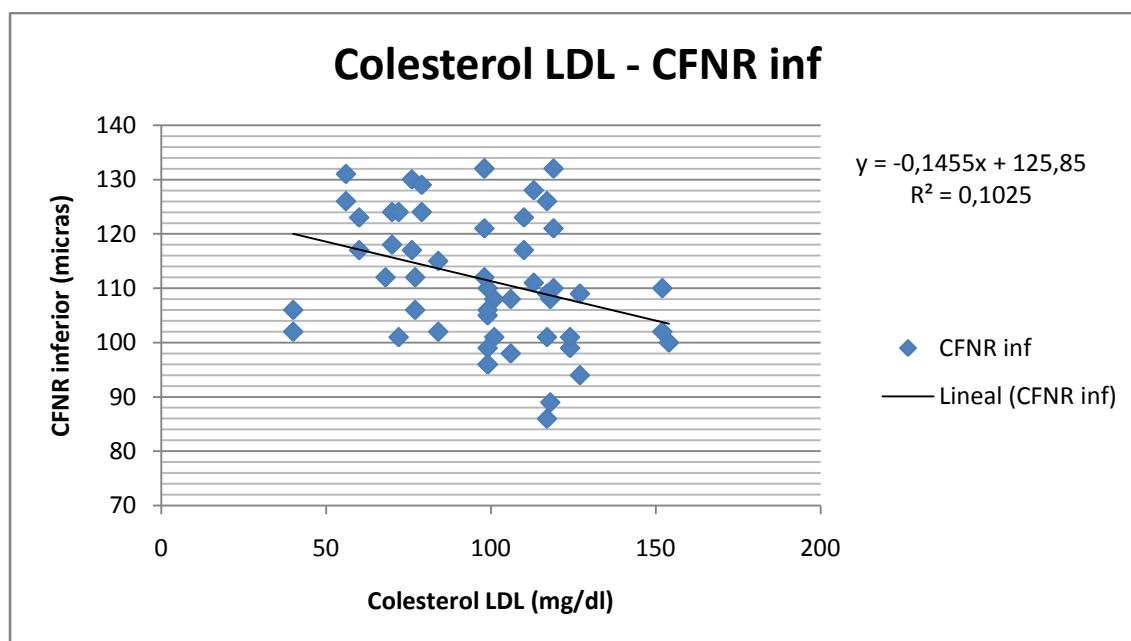


Figura 15. Gráfico de dispersión Colesterol LDL – CFNR inferior.

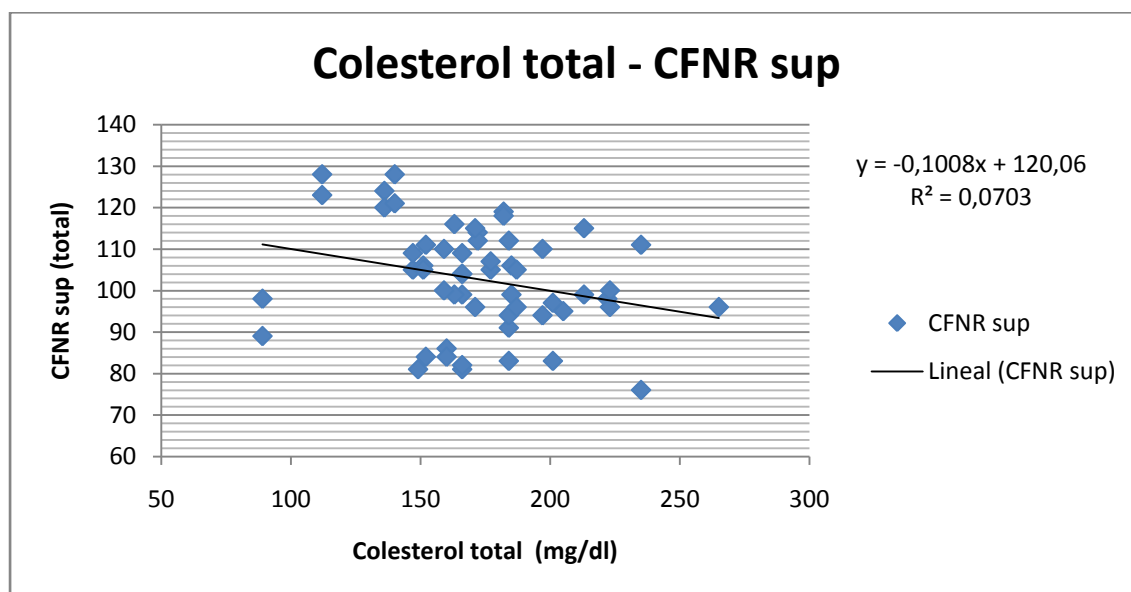


Figura 16. Gráfico de dispersión Colesterol total – CFNR superior.

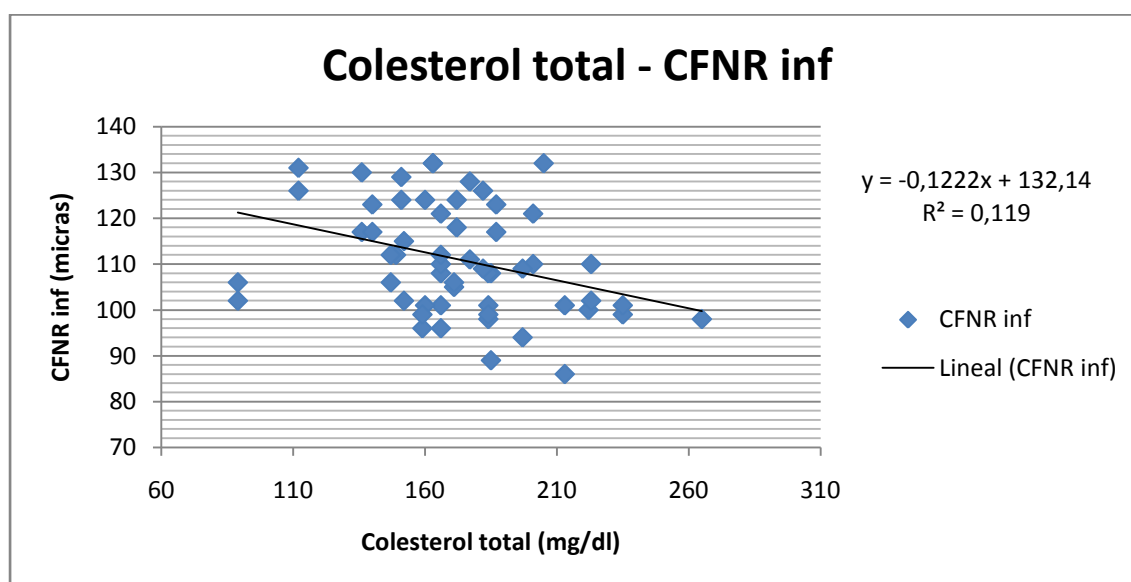


Figura 17. Gráfico de dispersión Colesterol Total – CFNR inferior.



---

## 7 DISCUSIÓN

### 7.1 DISCUSIÓN SOBRE SELECCIÓN DE CASOS

La muestra seleccionada para este estudio corresponde a pacientes con diabetes mellitus tipo II, de más de 5 años de evolución sin tratamiento con insulina ni signos de retinopatía.

No fueron recogidos los años de evolución de cada paciente, variable que podría influir en los resultados dado que es un valor del tiempo de exposición a la situación metabólica anómala que implica la diabetes. De todas formas, se sabe que el momento del inicio de la enfermedad no es el mismo que el momento de su diagnóstico, sufriendo este último un retraso imposible de determinar.

Se excluyeron patologías sistémicas tales como neoplasias, enfermedades reumatológicas, neurodegenerativas e insuficiencia renal o hepática, con el fin de evitar posibles efectos de las mismas sobre las estructuras retinianas o nerviosas a estudio mediante mecanismos físico-químicos o biológicos propios de estas enfermedades o sus tratamientos. También se excluyeron patologías oftalmológicas, o sospecha de las mismas, que pudieran influir sobre la medición de grosores mediante OCT, incluyendo trastornos vasculares propios de la diabetes como el edema macular u otros signos de retinopatía diabética. De modo que sólo se evaluaron ojos clínicamente sanos.

Con esta muestra pretendemos analizar las diferencias de grosor medido mediante OCT en un grupo muy determinado de pacientes, sin otros factores de confusión, para intentar aislar el hipotético efecto neurodegenerativo según la presencia o no de insulinoresistencia.

---

Se trata de una muestra de 56 ojos de 30 pacientes (4 pacientes con medidas válidas de 1 sólo ojo y 26 pacientes, ambos ojos). La muestra es bastante homogénea y representativa de la población de referencia de nuestro ámbito, recogidos de un centro de atención primaria, por tanto de enfermedades no severas.

Si bien presenta un 80,4% de ojos de sexo masculino, respecto a un 19,6% femenino, a priori no debería influir en el resultado de las variables analizadas; no obstante podría darse que esta desigualdad influyese de forma significativa en los resultados.

Respecto a la edad, la muestra comprende desde los 48 a los 89 años, con una media de 71,39 años, con un 41% de pacientes entre los 71 y 80 años. De lo que podemos deducir que esta muestra pertenece a pacientes de edad avanzada. Es bien conocido que la edad esta inversamente correlacionada con el grosor macular y de CFNR, siendo el principal factor relacionado con ellos. Por este motivo, será de suma importancia valorar posibles diferencias significativas de edad en los grupos a estudio.

En lo referente a la distribución respecto a la agudeza visual, se objetiva la media en 0,6685, con un rango amplio de 0,1 a 1, estando un 46% entre 0,6 y 0,8. Esta heterogeneidad puede ser explicada tanto por la presencia de opacidades en el eje visual (estado de faquia, pseudofaquia), como por el estado propio de la retina y las vías visuales; por lo tanto, a pesar de ser registrada en todos los pacientes, no la consideramos como variable principal de este estudio.

La insulinoresistencia fue calculada en base a 3 índices cuantitativos indirectos (insulinemia, HOMA y Mc Auley), y los puntos de corte para medir diferencias de medias entre grupos según presencia o ausencia de insulinoresistencia fueron tomados

---

de los trabajos más representativos de la bibliografía revisada (26, 27, 28), obteniendo así los siguientes grupos de insulinoresistencia:

- 6 de 56 ojos (10,7%) según hiperinsulinemia ( $\text{Insulina} \geq 16 \text{ mU/l}$ )
- 11 de 56 ojos (19,6%) según HOMA ( $\geq 3,8$ ) – basándose en insulinemia y glucemia en ayunas
- 13 de 56 ojos (23,2%) según índice de Mc Auley ( $\leq 6,3$ ) – basándose en insulinemia y trigliceridemia en ayunas.

Debemos tener en cuenta respecto a los índices de insulinoresistencia que se basan en parámetros analíticos, y los tres se relacionan con la insulinemia, por lo que es de esperar que los resultados estadísticos puedan estar relacionados entre sí, principalmente por el valor de este factor. Por este motivo, obviaremos la relación entre los diferentes índices de insulinoresistencia, y entre los índices y las variables utilizadas para calcular cada uno de ellos (Glucemia en el HOMA, triglicéridos en Mc Auley).

Por último, hay que destacar que no se detectaron diferencias estadísticamente significativas de edad entre los grupos insulinoresistentes o no (según cualquiera de los 3 índices), así como tampoco hemos encontrado correlación entre edad y los índices de insulinoresistencia. De no ser así, repercutiría como variable de confusión sobre los resultados de nuestro estudio.

---

## 7.2 INSULINORRESISTENCIA Y GROSOR DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA PERIPAPILAR (CFNR)

### 7.2.1 HIPERINSULINEMIA Y CFNR

No hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos distribuidos según hiperinsulinemia (insulina  $\geq 16$  mU/l) en cuanto a grosor de CFNR medio.

Sí hemos observado una diferencia significativa en el valor medio del **grosor nasal de la CFNR**, de 77,33 micras en ojos insulinoresistentes respecto una media de 66,20 micras no insulinoresistentes, ( $p = 0,024$ ).

Esta diferencia parece indicar que el grosor del cuadrante nasal de CFNR en ojos con hiperinsulinemia de nuestro estudio es mayor respecto a los normoinsulinémicos.

Este hallazgo va en contra de nuestra hipótesis inicial de que la insulinoresistencia pudiera ir acompañada de mayor neurodegeneración (definida como pérdida de grosor de CFNR), por tanto no sabemos qué significación tiene este hallazgo ni por qué sólo es detectado en el sector nasal.

De todos modos, en el análisis de correlaciones no encontramos esta relación estadísticamente significativa, por lo que podría tratarse de un hallazgo casual. (No obstante se encuentra una correlación directa entre la insulinemia y la CFNR superior, pero no una diferencia de medias entre grupos con el punto de corte de insulina  $\geq 16$ ).

En el estudio de correlaciones encontramos una correlación directamente proporcional y significativa con el **grosor de CFNR superior** ( $p = 0,032$ ). Esta correlación positiva también contradice nuestra hipótesis inicial sobre una posible neurodegeneración que se manifieste como una disminución de grosor de CFNR.

---

Además, debemos recordar que en otros estudios de grosor de CFNR en pacientes diabéticos sin retinopatía respecto a pacientes sin diabetes se encontró que el cuadrante superior de la CFNR es el que se encuentra disminuido inicialmente. (41).

No sabemos qué significación puede tener este hallazgo.

Una hipótesis alternativa, podría ser que la insulinoresistencia sea neuroprotectora, en contra de nuestra hipótesis inicial.

Otra posibilidad sería que, por algún mecanismo, en situaciones de insulinoresistencia se produzca un engrosamiento de la CFNR, como hipótesis podríamos plantearnos si existe realmente un engrosamiento frente a sujetos sanos que pudiera ser secundario a algún tipo de edematización / inflamación de los axones de las células ganglionares a nivel de la CFNR en el área peripapilar, tal y como se han descrito alteraciones en el flujo retrógrado axonal en modelos experimentales de diabetes (45).

Para poder comprobar si este grosor de CFNR es el normal o alterado, tanto en forma de disminución o aumento del mismo, deberíamos compararlo con un grupo control sano sin diabetes que no tenemos.

Por otro lado, podría haber algún factor de confusión que no hemos detectado, como por ejemplo, la edad, para lo cual requeriríamos que los pacientes estuviesen apareados por edad. También es muy probable que nuestros resultados estén sesgados por no tener en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad en cada paciente, el cual sin duda es un factor importante para el daño crónico sostenido sobre la CFNR.

---

### 7.2.2 HOMA Y CFNR

No hemos encontrado diferencias significativas entre grupos según  $\text{HOMA} \geq 3,8$  o no, y grosor de CFNR medio.

Sí hemos observado una diferencia significativa en el valor medio del **grosor temporal de la CFNR**, de 67,91 micras en ojos insulinoresistentes respecto una media de 62,42 micras no insulinoresistentes ( $p = 0,039$ ).

Esta diferencia parece indicar que el grosor del cuadrante temporal de CFNR en ojos con insulinoresistencia por índice de HOMA de nuestro estudio es mayor respecto a los no insulinoresistentes.

Este hallazgo, al igual que el encontrado entre hiperinsulinemia y CFNR nasal, está en contra de nuestra hipótesis de que la insulinoresistencia pudiera ir acompañada de mayor neurodegeneración. No sabemos qué significado tiene este hallazgo ni por qué sólo es detectado en el sector temporal, a diferencia de la insulinemia, en que se afecta el nasal.

Del mismo modo que con la insulinemia, en el análisis de correlaciones no encontramos relaciones con CFNR estadísticamente significativas, por lo que podría tratarse de un hallazgo casual.

---

### 7.2.3 Mc AULEY Y CFNR

No hemos encontrado diferencias significativas entre grupos según Mc Auley  $\leq 6,3$  y grosor de CFNR medio.

Sí hemos observado una diferencia significativa en el valor medio del **grosor nasal de la CFNR**, de 72,62 micras en ojos insulinoresistentes respecto una media de 65,81 micras no insulinoresistentes ( $p = 0,042$ ).

Esta diferencia indica que el grosor del cuadrante nasal de CFNR en ojos insulinoresistentes de nuestro estudio es mayor respecto a los no insulinoresistentes.

Este hallazgo, al igual que el encontrado entre hiperinsulinemia y CFNR nasal e insulinoresistencia por HOMA y CFNR temporal, contradice nuestra hipótesis de que la insulinoresistencia pudiera ir acompañada de mayor neurodegeneración. Desconocemos la significación de este hallazgo y el motivo por el que sólo es detectado en el sector nasal (al igual a la hiperinsulinemia y a diferencia del HOMA en que se afecta el sector temporal).

Del mismo modo que con la insulinemia y el HOMA, en el análisis de correlaciones no encontramos esta correlación ni otras con CFNR, estadísticamente significativas, por lo que podría tratarse de un hallazgo casual.

---

## 7.3 INSULINORRESISTENCIA Y GROSOR MACULAR CENTRAL

### 7.3.1 HIPERINSULINEMIA Y GROSOR MACULAR

No hemos encontrado correlaciones ni diferencias significativas entre grupos según hiperinsulinemia ( $I > 16 \text{ mU/l}$ ) y grosor macular central.

### 7.3.2 HOMA Y GROSOR MACULAR

No hemos encontrado diferencias significativas entre grupos según el  $\text{HOMA} \geq 3,8$  y grosor macular central.

Pero sí encontramos una correlación inversamente proporcional y significativa con **el grosor macular** ( $p = 0,019$ ).

Esta correlación negativa entre el índice de insulinoresistencia HOMA y grosor macular, va a favor de nuestra hipótesis de degeneración neurosensorial secundaria a la insulinoresistencia, manifestándose como una disminución en el grosor de macular central. Dicha disminución podría deberse a la degeneración, ya sea por atrofia o muerte, de cualquiera de los grupos celulares de la retina neurosensorial secundaria al estado de insulinoresistencia que da lugar a alteraciones metabólicas y proinflamatorias.

De todos modos, se trata de un estudio clínico y desconocemos la fisiopatología real de este adelgazamiento, tanto la causa como las células alteradas responsables de este adelgazamiento de la retina.

Hay que remarcar que en el estudio de diferencia de medias con el punto de corte en HOMA superior o igual a 3,8 para definir entre insulinoresistentes o no, no hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas. De este hecho podemos deducir que este punto de corte establecido en otros estudios (26, 27) no es el mismo que en nuestra



---

población, o que el punto de corte para la disminución en el grosor macular no es el mismo que para eventos cardiovasculares (26), de modo que debería estudiarse con una muestra mayor un punto de corte para obtener un valor con la mayor sensibilidad y especificidad posible.

### 7.3.3 Mc AULEY Y GROSOR MACULAR

No hemos encontrado diferencias significativas entre grupos según Mc Auley  $\leq 6,3$  y el grosor macular central.

No obstante, hallamos una correlación directamente proporcional y significativa con **el grosor macular** ( $p = 0,025$ ).

Esta correlación positiva entre el índice de insulinoresistencia de Mc Auley y el grosor macular, refuerza nuestra hipótesis de neurodegeneración causada por la insulinoresistencia, como hemos comentado en la misma correlación entre HOMA y grosor macular.

Al igual que con el índice de HOMA, no hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas entre grupos de IR según Mc Auley  $\leq 6,3$  y el grosor macular central. De lo que podemos deducir que ese punto de corte establecido en otros estudios (28) no sea el mismo para la afectación retiniana.

---

## 7.4 HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS Y OTROS PARÁMETROS

### 7.4.1 CORRELACIONES CON GROSOR MACULAR

El grosor macular es uno de los 2 principales parámetros objetivo de nuestro estudio, del cual extrapolamos nuestra hipótesis de neurodegeneración o daño de la retina neurosensorial secundario al estado de insulinoresistencia, con desequilibrio endocrino-metabólico intracelular y extracelular, y estado proinflamatorio.

Encontramos una correlación positiva y significativa con:

- Agudeza Visual ( $p = 0,004$ )

Se deduce que un grosor macular disminuido deriva de una retina neurosensorial atrófica, y por tanto con menor agudeza visual. De todos modos no podemos afirmar este supuesto en nuestra serie, ya que no hemos clasificado a nuestros pacientes según grado de opacidad cristalina, debido a que éste no es el objetivo de nuestro estudio.

Encontramos una correlación inversamente proporcional y estadísticamente significativa entre el grosor macular central y:

- Edad ( $p = 0,036$ ).

Es conocida y aceptada esta correlación negativa entre edad y grosor macular.

- **Urato** ( $p = 0,008$ )

Éste constituye un hallazgo interesante, no esperado a priori en el diseño del estudio.

---

Desconocemos cual puede ser el motivo de esta asociación, no obstante comprobamos que el urato se correlaciona también con el HOMA, Mc Auley, que también lo hacen con el grosor macular, por lo que desconocemos si estamos delante de una asociación causal.

Pero es importante destacar que no se correlaciona con la edad, que, recordemos, constituye el principal factor de confusión a tener en cuenta en nuestro estudio.

El urato también se correlaciona de forma significativa con la insulinemia, el colesterol LDL, urea y la trigliceridemia, de acuerdo con las publicaciones que asocian la hiperuricemia con estados proinflamatorios, resistencia a la insulina y síndrome metabólico (46, 47, 48.).

- **Triglicéridos (p=0,005)**

Factor íntimamente relacionado con la insulinoresistencia, como queda reflejado en el Índice de Mc Auley (28) del cual es una variable. En nuestro estudio se encuentra relacionado tanto con la insulinemia y el HOMA. Le sucede lo mismo que lo comentado con el urato.

#### **7.4.2 CORRELACIONES CON GROSOR MEDIO TOTAL DE CFNR**

Observamos una correlación directamente proporcional estadísticamente significativa entre el grosor medio de CFNR y **la agudeza visual ( $p < 0,001$ )**. Dicha asociación se intuye de una mayor integridad de la CFNR y células ganglionares, se obtiene una mayor agudeza visual, y a la inversa.

---

Encontramos una correlación negativa y significativa con la **edad** ( $p < 0,001$ ). Esta asociación es la más conocida e influyente sobre el grosor de CFNR en pacientes no glaucomatosos.

#### 7.4.3 CORRELACIONES CON GROSOR DE CFNR POR CUADRANTES

Encontramos una correlación directamente proporcional y estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre el grosor de CFNR por cuadrantes y los siguientes parámetros:

- Agudeza visual ( cuadrantes temporal, superior e inferior)

Encontramos una relación inversamente proporcional y estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre el grosor de CFNR por cuadrantes y:

- Edad (4 cuadrantes)
- **Colesterol LDL (cuadrante inferior  $p = 0,019$ )**
- **Colesterol total (cuadrantes superior  $p = 0,048$  e inferior  $p = 0,009$ )**

No esperábamos esta asociación entre CFNR y colesterol (total y LDL).

Esto nos lleva a pensar que en nuestra población de diabéticos no insulino dependientes a mayor colesterolemia, la CFNR se ve disminuida. En nuestra muestra la disminución se ha dado en los sectores inferior y superior.

Esta afectación sectorial inferior y superior tiene sentido si recordamos que estos 2 sectores son aquellos en los hallamos mayor densidad de fibras nerviosas en condiciones

---

normales, y por tanto los cambios de grosor de las mismas se pueden comprobar de una forma más incipiente, como observamos también mayor afectación en enfermedades del nervio óptico como el glaucoma. Además, debemos recordar los estudios en que se objetivó una disminución de grosor de CFNR del sector superior, seguido del inferior cómo primeros hallazgos tomográficos en diabéticos sin retinopatía, pero sin tener en cuenta la insulinoresistencia (41).

En nuestra muestra, el colesterol LDL mantiene una correlación negativa significativa con los 3 índices de insulinoresistencia que hemos calculado además de con el grosor sectorial de la CFNR. Esto nos lleva a preguntarnos cuál es la causa de la relación con el grosor de CFNR, si la asociación encontrada con la insulinoemia (correlacionada directamente con CFNR superior) o con el colesterol (correlación negativa).

Fuere cual fuere la causa, desconocemos la fisiopatología de este cambio ocasionado sobre la CFNR. No obstante debemos tener presente, que en modelos experimentales, la hipercolesterolemia exacerba el daño glaucomatoso en casos de hipertensión ocular (49).

## **7.5 INSULINORRESISTENCIA Y OTROS PARÁMETROS**

### **7.5.1 HIPERINSULINEMIA Y OTROS PARÁMETROS**

Dividiendo la muestra en 2 grupos según insulinoemia  $\geq 16$  mU/l o no, hemos detectado diferencias estadísticamente significativas en relación a:

Triglicéridos: ojos insulinoresistentes presentan una media 218,67 en contraste a los no insulinoresistentes de 127,3 ( $p=0,006$ ).

---

Proteínas: ojos insulinoresistentes presentan una media 7,803 en contraste a los no hiperinsulinémicos de 7,483 ( $p=0,002$ ).

Urato: ojos insulinoresistentes presentan una media 6,550 en contraste a los no insulinoresistentes de 5,302 ( $p=0,040$ ).

Como correlaciones directamente proporcionales y significativas encontradas: proteínas ( $p=0,009$ ), urea ( $p=0,003$ ), urato ( $p=0,007$ ) y triglicéridos ( $p=0,0001$ ).

La única correlación negativa significativa que hemos encontrado corresponde al colesterol LDL ( $p=0,010$ ).

Estas asociaciones podrían deberse al desequilibrio metabólico producido por la insulinoresistencia, cuya asociación a desórdenes lipídicos y síndrome metabólico es bien conocida; motivo que la hace útil para el cálculo de eventos endocrino-metabólicos y de riesgos cardiovasculares.

La insulina estimula la formación de proteínas y en casos de hiperinsulinemia aumenta la formación de proteínas inflamatorias como la proteína C reactiva, que junto con la misma insulina sobreelevada, nos explicaría el aumento de proteínas totales en suero en estos pacientes (50).

En el caso de la hipertrigliceridemia se sabe que hay asociación tanto con la hiperinsulinemia como con el síndrome metabólico. Es secundaria al exceso de tejido adiposo. Por su parte, el exceso de triglicéridos por sí mismo produce resistencia a la insulina (28).

---

La hiperuricemia se produce secundariamente a la hiperinsulinemia por disminución en su excreción renal y por aumento de producción secundaria al aumento de acumulación de grasa visceral y flujo de ácidos grasos al hígado. La hiperuricemia se ha relacionado con un estado pro-inflamatorio tanto con el síndrome metabólico como con la insulinoresistencia (46, 47).

La hiperuricemia se ha asociado como factor de riesgo de mortalidad cardiovascular independiente del síndrome metabólico (48.)

Sobre la correlación negativa con el LDL, desconocemos su significado. Lo habitual en la insulinoresistencia suele ser dislipemia con aumento de VLDL y con partículas colesterol LDL de pequeño tamaño y más densas, más aterogénicas (50).

### 7.5.2 HOMA Y OTROS PARÁMETROS

Dividiendo la muestra en 2 grupos según  $HOMA \geq 3,8$  o no, hemos detectado diferencias estadísticamente significativas en relación a:

Triglicéridos: ojos insulinoresistentes presentan una media 204,0 en contraste a los no insulinoresistentes de 120,7 ( $p= 0,006$ ).

Urato: ojos insulinoresistentes presentan una media 6,4667 en contraste a los no insulinoresistentes de 5,1800 ( $p= 0,025$ ).

Encontramos correlaciones entre HOMA y los siguientes parámetros analíticos:

Positivas: Proteínas ( $p = 0,021$ ), Urea ( $p = 0,043$ ), Urato ( $p = 0,001$ ) y Triglicéridos ( $p = 0,001$ ).

Negativas: Colesterol LDL ( $p= 0,032$ )

---

Las asociaciones analíticas coinciden con las encontradas con la insulinemia. No debemos olvidar que el HOMA deriva de la insulinemia y la glucosa. Como antes hemos mencionado, atribuimos estos resultados al estado de insulinoresistencia.

### 7.5.3 Mc AULEY Y OTROS PARÁMETROS

Dividiendo la muestra en 2 grupos según  $Mc\ Auley \leq 6,3$  o no, hemos detectado diferencias estadísticamente significativas en relación a proteínas en sangre: ojos insulinoresistentes presentan una media 7,965 en contraste a los no insulinoresistentes de 7,376 ( $p = 0,01$ ).

Las correlaciones encontradas con parámetros analíticos son:

Positivos: Colesterol LDL ( $p < 0,001$ )

Negativos: Proteínas ( $p = 0,017$ ), Urea ( $p = 0,006$ ), Urato ( $p < 0,001$ )

Las correlaciones analíticas coinciden con las encontradas con la insulinemia y el HOMA. Teniendo presente que el índice de Mc Auley deriva de la insulinemia y la trigliciridemia, no es extraño que coincida con los otros valores que se basan también en la insulinemia. Podemos atribuir estos resultados al síndrome metabólico y a la insulinoresistencia asociados.



---

## 8 CONCLUSIONES

### 8.1 INSULINORRESISTENCIA Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA

a- **Insulinemia:** En pacientes con insulinemia mayor o igual a 16 mU/l, hemos encontrado un grosor nasal de capa de fibras nerviosas de la retina estadísticamente significativo mayor a aquellos pacientes con insulinemia inferior a 16. También observamos una correlación directamente proporcional con el grosor de capa de fibras nerviosas de la retina del cuadrante superior. Ambos hallazgos están en contra de nuestra hipótesis inicial de disminución de grosor secundaria a una posible neurodegeneración en la insulinorresistencia.

b- **Índice de HOMA:** En pacientes con HOMA mayor o igual a 3,8 , hemos encontrado un grosor temporal de capa de fibras nerviosas de la retina estadísticamente significativo mayor a aquellos pacientes con HOMA inferior a 3,8. No hemos encontrado correlación del índice de HOMA con grosor de capa de fibras nerviosas de la retina. Este resultado es contrario a la hipótesis propuesta.

c- **Índice de Mc Auley:** En pacientes con Mc Auley inferior o igual a 6,3 , observamos un grosor nasal de capa de fibras nerviosas de la retina estadísticamente significativo mayor respecto a aquellos pacientes con HOMA inferior a 3,8. No hemos encontrado correlación del índice de Mc Auley y el grosor de capa de fibras nerviosas de la retina. Este resultado es contrario a la hipótesis propuesta inicialmente.

---

## 8.2 INSULINORRESISTENCIA Y GROSOR MACULAR:

a. **Insulinemia:** No hemos encontrado diferencias entre pacientes con insulinemia mayor o igual a 16, respecto a pacientes con insulinemia inferior a este valor. No observamos correlación significativa.

b. **HOMA:** No hay diferencias en el grosor macular entre pacientes con HOMA igual o mayor a 3,8 y aquellos con el HOMA inferior a ese valor. Existe una correlación inversamente proporcional entre HOMA y grosor macular, coincidiendo con nuestra hipótesis inicial de una posible neurodegeneración en estados de resistencia a la insulina.

c. **Mc Auley:** No hay diferencias en el grosor macular entre pacientes con Mc Auley igual o menor a 6,3 y aquellos con el Mc Auley superior a ese valor. Existe una correlación directamente proporcional entre el índice de Mc Auley y grosor macular, a favor de nuestra hipótesis inicial.

## 8.3 PARÁMETROS ANALÍTICOS Y GROSOR MACULAR Y DE CFNR:

a. Hemos encontrado una correlación inversamente proporcional entre el urato y triglicéridos en sangre y el grosor macular.

b. Hallamos una correlación inversamente proporcional entre el grosor por sectores de capa de fibras nerviosas de la retina y el colesterol total (sectores superior e inferior) y el colesterol LDL en sangre (sector inferior).

---

## 8.4 PARÁMETROS ANALÍTICOS E INSULINORRESISTENCIA

Observamos correlaciones tales que a mayor valor de insulinoresistencia por hiperinsulinemia, HOMA o Mc Auley; mayor concentración de urato, proteínas, triglicéridos y urea; y menor concentración de colesterol LDL en sangre.

---

## 9 BIBLIOGRAFÍA

- 1- Pasol J. Neuro-ophthalmic disease and optical coherence tomography: glaucoma look-alikes. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011 Mar;22(2):124-32.
- 2- Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye (Lond)* 2009;23:884-9.
- 3- Roman, SH., Harris, MI. (1997). Management of diabetes mellitus from a public health perspective. Current therapies for diabetes. *Endocrinol. Metab Clinics North*, 1997 Sep; 26(3): 443-74.
- 4- Lee, BL. (2003). Racial differences in Diabetes Mellitus. Ethnic and racial issues in the Management of eye disease. *International Ophthalmology Clinics*; 43 (4):39-46.
- 5- Mokdad, AH., Bowman, BA., Ford, ES. Et al. (2001). The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA*, 286 (10): 1195-200.
- 6- Pulido, JS. (2003). Retinopatía diabética. Retina, coroides y vítreo. Requisitos en Oftalmología. Ed. Elsevier. España, S.A. Madrid.
- 7- Klein, R., Klein, BEK, Moss, SE et al. (1984). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 102: 520-526.
- 8- Klein, R., Klein, BEK. (1997). Oftalmopatía diabética. *The Lancet*; 350: 197-204.
- 9- Palmberg, PF. (1977). Diabetic retinopathy. *Diabetes*, 26: 703-709.

- 
- 10- Klein, R., Klein, BE., moss, SE. Et al. (1998). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy.: XVII. The 14-year incidente and progresión of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 105: 1801-15.
  - 11- Bresnick, GH. (1986). Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology*; 93(7): 986-97.
  - 12- DCCT (Diabetes control and Complications Trial Research Group) (1993): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986.
  - 13- Harada, T., Tanabe, Y., Kojima, K., Harada, K. (1985). Glycosilated hemoglobine and control of diabetic retinopathy. *J Fr Ophthalmol*, 85/4:315-319.
  - 14- Simó R, Higuera M, García-Ramírez M, Canals F, García-Arumí J, Hernández C. Elevation of apolipoprotein A-I and apolipoprotein H levels in the vitreous fluid and overexpression in the retina of diabetic patients. *Arch Ophthalmol*. 2008 Aug; 126(8): 1076-81.
  - 15- Simó R, Vidal MT, García-Arumí J, Carrasco E, García-Ramírez M, Segura RM, Hernández C. Intravitreous hepatocyte growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: a case-control study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Jan; 71(1): 36-44. Epub 2005 Jul 18.
  - 16- Baker, RS., Rand, LL., Krolewski, AS. Et al. (1986). Influence of HLA-DR phenotype and miopia on the risk of non proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 102: 693-700.

- 
- 17- ETDRS (Early treatment Diabetic Retinopathy Study Group) (1991). Report nº 12, Fundus photographic risk factors for progresion of diabetic retinopathy. Ophthalmology; 98: 823-833.
  - 18- Wilkinson, CP., Ferris, FL., Klein, RE. Et al. (2003). Proposed International clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology; 110:1677-1682. Retina (Vol.2; Basic Science and inherited retinal disease) Ed. Stephen J. Ryan. 2ª edición. Mosby-St. Louis, Missouri.
  - 19- Hernández C, Fonollosa A, García-Ramírez M, Higuera M, Catalán R, Miralles A, García-Arumí J, Simó R. Erythropoietin is expressed in the human retina and it is highly elevated in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema. Diabetes Care. 2006 Sep; 29 (9): 2028-33.
  - 20- Awata, T., Neda, T., Iizuka, H., S. Et al. (2004). Endothelial nitric oxide synthase gene is associated with diabetic macular edema in type 2 diabetes. Diabetes Care, 27(9): 2184-90.
  - 21- Aroca, PR., Salvat, M., Fernández, J. Mendez, I. (2004). Risk factors for diffuse and focal macular edema. J Diabetes Complications, 18(4):211-5.
  - 22- Brown, JC., Solomon, SD., Bressler, SB. Et al. (2004). Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherent tomography. Arch Ophthalmol, 122 (3):330-5.
  - 23- Kahn R, Buse J, Ferranini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: time for a critical appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. Diabetes Care 2005; 28:2289-304.
  - 24- Romero CE. El Síndrome Metabólico. Rev Med Urug 2006; 22:108-121.

- 
- 25- Oh SW, Lee S, Kim DJ. Elevated intraocular pressure is associated with insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21:434-40.
- 26- Eschwège E, Richard JL, Thibault N, Ducimetière P, Warnet JM, Claude JR et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten year later. *Horm Metab Res Suppl* 1985; 15: 41-46.
- 27- Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)*. 2001 Nov 3; 117 (14): 530-3.
- 28- Kirsten A. Mc Auley, Sheila M. Williams, Jim I. Mann, Robert J. Walker, Nick J. Lewis-Barned, Lara A. Temple, Ashley W. Duncan. Diagnosing Insulin Resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001 Mar; 24(3) : 460-64.
- 29- Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing Insulin Resistance by Simple Quantitative Methods in Subjects With Normal Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2003 Dec; 26 (12): 3320-25.
- 30- Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 283–90.
- 31- Dosso, A.A., Yenice-Ustun, F., Sommerhalder, J., Golay, A., Morel, Y., Leuenberger, P.M., 1998. Contrast sensitivity in obese dyslipidemic patients with insulin resistance. *Arch. Ophthalmol.* 116, 1316– 1320.
- 32- Simonsen, S.E., 1980. The value of the oscillatory potential in selecting juvenile diabetics at risk of developing proliferative retinopathy. *Acta Ophthalmol. (Copenhagen)* 58, 865– 878.

- 
- 33- Ghirlanda G , Di Leo MA, Caputo S et al. Detection of inner retina dysfunction by steady-state focal electroretinogram pattern and flicker in early IDDM. *Diabetes* 1991; 40: 1122– 7.
  - 34- Han Y, Bearse MA Jr, Schneck ME, Barez S, Jacobsen CH, Adams AJ. Multifocal electroretinogram delays predict sites of subsequent diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 948–54.
  - 35- Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998; 102: 783–91.
  - 36- Aizu Y, Oyanagi K, Hu J, Nakagawa H. Degeneration of retinal neuronal processes and pigment epithelium in the early stage of the streptozotocin-diabetic rats. *Neuropathology* 2002; 22: 161–70.
  - 37- Lieth, E., Barber, A.J., Xu, B., Dice, C., Ratz, M.J., Tanase, D., Strother, J.M., 1998. Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 47, 815– 820.
  - 38- Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1993 Aug; 100 (8): 1147-51.
  - 39- Takahashi H, Goto T, Shoji T, et al. Diabetes-associated retinal nerve fiber damage evaluated with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 88e94.
  - 40- Lopes de Faria, J.M., Russ, H., Costa, V.P., 2002. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 86, 725– 728.



- 
- 41- Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye (Lond)* 2009; 23: 884e9.
  - 42- Asefzadeh B, Fisch BM, Parenteau CE, Cavallerano AA. Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2008 Jul; 36 (5): 455-63.
  - 43- Verma A, Rani PK, Raman R, Pal SS, Laxmi G, Gupta M, Sahu C, Vaitheeswaran K, Sharma T. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 2009 Sep; 23(9): 1824-30. Epub 2009 Jul 24.
  - 44- Park HY, Kim IT, Park CK. Early diabetic changes in the nerve fibre layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2011 Sep;95(9):1223-8. Epub 2011 Jan 7.
  - 45- Gastinger, M.J., Barber, A.J., Khin, S.A., McRill, C.S., Gardner, T.W., Marshak, D.W., 2001. Abnormal centrifugal axons in streptozotocin diabetic rat retinas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42, 2679– 2685.
  - 46- Baldwin W, McRae S, Marek G, Wymer D, Pannu V, Baylis C, Johnson RJ, Sautin YY. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2011 Apr;60(4):1258-69. Epub 2011 Feb 23.
  - 47- Vuorinen-Markkola H, Yki-Järvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Jan;78(1):25-9.
  - 48- Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of

- 
- cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb;58(2): 623-30.
- 49- Yücel I, Akar Y, Yücel G, Ciftçioğlu MA, Keleş N, Aslan M. Effect of hypercholesterolemia on inducible nitric oxide synthase expression in a rat model of elevated intraocular pressure. *Vision Res.* 2005 Apr;45(9): 1107-14. Epub 2004 Dec 16.
- 50- Niswender KD. Basal insulin: beyond glycemia. *Postgrad Med.* 2011 Jul;123(4):27-37.

---

## 10 GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**CFNR** Capa de fibras nerviosas de la retina.

**CAR** Características de alto riesgo (para retinopatía diabética proliferativa severa).

**DLP** Dislipemia.

**HOMA** *Homeostasis model assessment*.

**HTA** Hipertensión arterial.

**I** Insulina.

**IR** Insulinorresistencia.

**MMAMG** *Minimal model approximation of the metabolism of glucose*.

**OCT** *Optical coherence tomography* (Tomografía de coherencia óptica).

**PIO** Presión intraocular.

**RNFL** *Retinal nerve fiber layer* (Capa de fibras nerviosas de la retina en inglés).

**TCO** Tomografía de coherencia óptica.

**VEGF** *Vascular endothelial growing factor*.

**RD** Retinopatía diabética.

**RDNP** Retinopatía diabética no proliferativa.

**RDP** Retinopatía diabética proliferativa.